

AUS DER ABTEILUNG FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN
PROF. DR. THOMAS LOEW
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Burnout – psychologisches Konstrukt oder
chronisch entzündliche Erkrankung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dzenan Kilalic

2014

AUS DER ABTEILUNG FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN
PROF. DR. THOMAS LOEW
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Burnout – psychologisches Konstrukt oder
chronisch entzündliche Erkrankung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dzenan Kilalic

2014

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Loew

2. Berichterstatter: PD Dr. Karl Peter Ittner

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2014

Inhaltsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	12
1.1 Allgemeines	12
1.2 Entwicklung der Stresstheorie	13
1.2.1 Stress als physiologisches Phänomen	13
1.2.2 Stress als Ausdruck psychologischer Störungen	15
1.2.3 Sozialer Stress und Ausbruch von Krankheit	17
1.2.4 Die Skala der sozialen Wiederaanpassung	18
1.2.5 Stress und Krankheitsentwicklung	20
1.3 Burnout – Begrifflichkeit	22
1.3.1 Soziale Folgen von Burnout	25
1.3.2 Burnout – ein individuelles Problem	26
1.3.3 Somatische Folgen durch Burnout	28
1.4 Entzündung	28
1.4.1 Geschichte	28
1.4.2 Entzündungsreaktion (allgemein)	29
1.4.3 Ablauf der akuten Entzündungsreaktion	31
1.4.4 Erkennung von Mikroorganismen	34
1.4.5 Reaktionen am Ort der Entzündung	35
1.4.6 Chronische Entzündung	37
1.5 Die Anämie der Entzündung	38
1.6 Untersuchte Parameter	40
1.6.1 Leukozyten	41
1.6.2 Thrombozyten	41
1.6.3 Erythrozyten	42
1.6.4 Hämoglobin	42

1.6.5 Hämatokrit	43
1.6.6 MCV	43
1.6.7 MCH	43
1.6.8 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	44
1.6.9 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	44
1.6.10 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	45
1.6.11 Blutglucose (nüchtern)	45
1.6.12 Gesamtcholesterin	45
1.6.13 LDL (Low Density Lipoprotein)	46
1.6.14 HDL (High Density Lipoprotein)	47
1.6.15 Triglyceride	47
1.7 Arbeitsbezogenes Verhaltens- und Erlebensmuster (AVEM)	48
1.7.1 Allgemeines zum AVEM	48
1.7.2 Aufbau des AVEM	49
1.7.3 Mustertypen	50
2. Fragestellung	55
3. Material und Methoden	56
3.1 Allgemeines	56
3.2 Probandenauswahl	56
3.3 Statistik	58
3.4 Verwendete Blutparameter	59
4. Ergebnisse	62
4.1 Gruppe 1 (Leukozyten & Thrombozyten)	62
4.1.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	62
4.1.2 Kreuztabellen	63
4.1.3 Explorative Datenanalyse	64

4.1.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	65
4.1.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen	66
4.1.6 ANOVA oder H-Test	67
4.1.7 Bonferroni - Mehrfachvergleiche	68
4.1.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche	70
4.2 Gruppe 2 (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)	71
4.2.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	71
4.2.2 Kreuztabellen	71
4.2.3 Explorative Datenanalyse	73
4.2.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	74
4.2.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen	75
4.2.6 ANOVA oder H-Test	77
4.2.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche	78
4.2.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche	81
4.3 Gruppe 3 (MCV und MCH)	82
4.3.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	82
4.3.2 Kreuztabellen	82
4.3.3 Explorative Datenanalyse	83
4.3.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	84
4.3.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen	85
4.3.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche	88
4.3.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche	89
4.4 Gruppe 4 (GGT, GPT, GOT)	90
4.4.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	90
4.4.2 Kreuztabellen	90

4.4.3 Explorative Datenanalyse	92
4.4.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	93
4.4.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen.....	94
4.4.6 ANOVA oder H-Test.....	96
4.4.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche	98
4.4.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche	100
4.5 Gruppe 5 (Blutzucker, nüchtern).....	101
4.5.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	101
4.5.2 Kreuztabellen	102
4.5.3 Explorative Datenanalyse	102
4.5.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	103
4.5.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen.....	104
4.5.6 H-Test.....	105
4.5.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche	105
4.5.8 Diagramme – Mittelwertvergleiche	106
4.6 Gruppe 6 (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)	107
4.6.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter	107
4.6.2 Kreuztabellen	107
4.6.3 Explorative Datenanalyse	109
4.6.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)	111
4.6.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen.....	112
4.6.6 ANOVA oder H-Test.....	114
4.6.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche	116
4.6.8 Diagramme – Mittelwertvergleiche	119
5. Diskussion	121

5.1 Allgemeines	121
5.2 Identifikation von Unterschieden	122
5.3 Identifikation entzündlicher Vorgänge.....	125
5.3.1 Gruppe 1 (Leukozyten & Thrombozyten)	125
5.3.2 Gruppe 2 (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) ..	127
5.3.3 Gruppe 3 (MCV & MCH)	129
5.3.4 Gruppe 4 (GGT, GPT, GOT).....	131
5.3.5 Gruppe 5 (Nüchtern glucose)	135
5.3.6 Gruppe 6 (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride).....	136
5.4 Schlussfolgerungen	139
6. Zusammenfassung:	143
7. Literaturverzeichnis	147
Anhang:	162
Danksagung.....	165

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
DIC	Disseminated Intravasal Coagulation
EPO	Erythropoetin
GAS	Social Readjustment Rating Scale
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High Density Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
PTSD	Post Traumatic Stress Disorder
SRE	Schedule of Recent Events
SRSS	Social Readjustment Rating Scale
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

In der heutigen Gesellschaft spielen Leistung und die Bereitschaft, diese auch zu erbringen, eine immer bedeutendere Rolle. Dabei wird eine stetige Steigerung der Produktivität vorausgesetzt. Der Druck, der hierbei auf den Einzelnen aufgebaut wird, nimmt permanent zu. Gleichzeitig werden persönliche Bedürfnisse der Menschen vernachlässigt.

Um die herangetragenen Ansprüche in vollem Umfang erfüllen zu können, werden von den Leistungserbringern Urlaubsphasen, die für die persönliche Erholung eigentlich unverzichtbar sind, bewusst verkürzt oder gar nicht erst genommen. Daraus entsteht ein ständig vorhandener psychischer Stress, der nicht adäquat abgebaut werden kann. Dies fördert die Entstehung vielfältiger Symptome, die von Erschöpfung bis hin zu ausgeprägten, körperlich erlebten Erkrankungen reichen.

Diese Veränderung der Work-Life-Balance hat wesentliche Auswirkungen sowohl auf die psychische als auch auf die körperliche Verfassung der betroffenen Menschen. Folgen sind sinkende Leistungsfähigkeit und im Falle stressbedingter Überlastung Abwesenheit am Arbeitsplatz.

Letztlich übt diese Entwicklung einen wichtigen Einfluss auch auf die Gesellschaft aus, da die Zahl der Betroffenen stetig zunimmt und somit die Produktivität deutlich abnimmt. Zusätzlich entstehen enorme Kosten für therapeutische und rehabilitierende Maßnahmen (BKK-Gesundheitsreport 2012; BKK-Faktenspiegel 05/12).

Und obwohl das Krankheitsbild der psychischen Erschöpfung schon seit mehr als drei Jahrzehnten bekannt ist und erforscht wird, sind nicht sämtliche Ursachen vollständig geklärt.

Die Möglichkeit einer Einflussnahme durch entzündliche Prozesse als zusätzliche kofaktorielle Komponente wird in dieser Doktorarbeit untersucht und erläutert.

1.2 Entwicklung der Stresstheorie

Bis zur heutigen Gegenwart gibt es noch keine standardisierte oder universal anwendbare Aussage zum Thema Stress, vielmehr gibt es, je nach Betrachtungswinkel und Herangehensweise der Autoren, zahlreiche Definitionen und Ausführungen dieses über die Jahre oft zitierten Begriffs.

1.2.1 Stress als physiologisches Phänomen

1915 erkannte der Psychobiologe Walter Bradford Cannon in experimentellen Arbeiten, dass bedrohliche Situationen den tierischen Organismus in einen spezifischen Zustand versetzen, der durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems gekennzeichnet ist und das Tier auf einen Kampf oder aber zur Flucht vorbereitet. Dieses Verhaltensmuster bezeichnete er als „fight or flight response“ (Flucht oder Kampf Antwort). In seinen nachfolgenden Arbeiten konnte Cannon (1932) zudem zeigen, dass emotionale Erregungszustände zu Veränderungen von physiologischen Vorgängen führten; dass es folglich zwischen der Psychologie und Physiologie Verbindungen geben müsste.

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, legte Hans Selye 1936 den Grundstein für das heutige Verständnis des Stressbegriffs. Laut Selye ist Stress eine unspezifische Antwort des Körpers auf jede beliebige Herausforderung.

Diese These untermauerte er 1950 mit einem dreiphasischen Modell physiologischer Vorgänge des Körpers bei Stress (Selye,

1950). Bei diesem kommt es hauptsächlich zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde, einer Atrophie des lymphatischen Systems (Thymus, Lymphknoten und Milz) und zu gastroduodenalen Geschwüren.

Diese drei Phasen scheinen die meisten Erkrankungen, unabhängig von ihrer Genese, zu begleiten und konnten bei Laborratten, aber auch bei Patienten u.a. mit Infektionen, Herzerkrankungen und Krebs beobachtet werden. Er nannte diese Triade aus voneinander abhängigen Stadien das General Adaption Syndrome (GAS, im Deutschen auch das Allgemeine Anpassungssyndrom, AAS), bestehend aus:

1. Alarmstadium

Täglich auftretende Anpassungsreaktion auf Situationen (Stressoren), die uns unbekannt sind und die wir als belastend oder gar bedrohlich empfinden, und auf die wir uns nicht einstellen können (z.B. Lärm, Hitze, Kälte, aber auch Anspannung vor einem Wettkampf).

Dabei kommt es zur Ausschüttung von Stresshormonen, die der Bereitstellung von Energiereserven und Erhöhung der Leistungsbereitschaft dienen. Dies führt zu einer Steigerung von Blutdruck, Muskelspannung, Atem- und Herzfrequenz. Verdauungsvorgänge werden zurückgefahren, die Proteinbiosynthese wird gestoppt und der Proteinabbau in Gang gesetzt, um durch die gewonnenen Aminosäuren die Gluconeogenese in der Leber zu fördern und den Blutzuckerspiegel zu steigern. Das Sympathische Nervensystem wird hochgefahren, während der Einfluss des Parasympathischen abnimmt. Dadurch wird der Körper auf eine Situation vorbereitet, die körperliche Aktivität erforderlich machen wird.

2. Widerstand

Schon kurz nach Eintritt des Alarmzustandes versucht der Körper, sich gegen den Stress zu wehren und das Stressniveau zu senken, indem die im Blut zirkulierenden Stresshormone abgebaut und somit ihre Menge verringert wird. Damit soll der Normalzustand wiederhergestellt und das Überleben des betroffenen Organismus gesichert werden. Der Körper versucht, eine Koexistenz des Organismus mit dem Stressor durch Anpassung an die neu eingetretene Herausforderung zu ermöglichen.

3. Erschöpfung

Schließlich, wenn der Stress zu viel wird, und der Organismus nicht mehr in der Lage ist, sich länger zu wehren, tritt Erschöpfung ein. Die endokrine Aktivität nimmt zu, der hohe Spiegel an zirkulierendem Cortisol beginnt, negative Effekte auf den Kreislauf, das Verdauungs- und Immunsystem, sowie andere Organe auszuüben. Dabei werden nach und nach alle vorhandenen Körperressourcen aufgebraucht. Dies bedingt irreparable Schäden, die schließlich zum Tod des betroffenen Organismus führen.

1.2.2 Stress als Ausdruck psychologischer Störungen

Einen anderen Ansatz verfolgte der in die USA emigrierte Schweizer Psychiater Adolf Meyer. So wie von Cooper & Dewe (aus Stress: A Brief History – Cary L. Cooper, Philip J. Dewe – p. 42-43) in ihrem Buch beschrieben, war Meyer der Ansicht, dass Ereignisse im Leben eines Menschen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Erkrankungen hatten. Um seine Vermutung zu unter-

mauern, ließ Meyer Patienten eine Zeitachse ihres Lebens erstellen, die mit ihrer Geburt als Nullpunkt beginnt und auf die chronologisch nach und nach zunächst die Zeiträume organischer Erkrankungen, dann der Lebensereignisse und der Reaktionen des Patienten darauf aufgetragen werden. Dabei sollten alle fundamental wichtigen Vorkommnisse im Leben notiert werden, wie z.B. Veränderungen der Wohnsituation und der Arbeitsstelle, Geburten sowie Todesfälle innerhalb der Familie (Meyer, 1919). Mit diesem sog. Life Chart wollte er Ereignisse herausstellen, die einschneidend im Leben der Patienten waren.

Aufbauend auf der Idee von Adolf Meyer und seinen Life Charts untersuchten Hawkins, Davies und Holmes 1957 den Zusammenhang zwischen stressigen Ereignissen und schweren Erkrankungen, in diesem Fall die Lungentuberkulose. Dabei kam ein speziell dazu entwickelter Fragebogen zum Einsatz, der einen Einblick in das Leben und das soziale Umfeld des Patienten geben sollte. Es wurden Fragen zum Alter, der nationalen Zugehörigkeit, dem Status der Eltern, der Bildung, dem Familienstand, der Wohnsituation, der beruflichen Situation, zu Freizeitaktivitäten, der Religionsausübung und dem gesundheitlichen Status gestellt.

Zusammenfassend zeigte die Untersuchung, dass an der Tuberkulose erkrankte Menschen vor Ausbruch ihrer Krankheit soziokulturell benachteiligten Randgruppen angehörten. Allen untersuchten Personen gemeinsam war, dass in einem Zeitraum von zwei Jahren vor Ausbruch oder Rückfall der Tuberkulose ihre ohnehin schwierige Lebenssituation durch ein zusätzliches, schweres Ereignis (u.a. Scheidung, Veränderung der Wohnsituation oder des Berufsstatus) erschüttert wurde. Die Betroffenen litten zudem an chronischen psychischen und/oder psychosomatischen Erkrankungen sowie an Alkoholismus. Menschen, die sensibel, ängstlich, unelastisch und emotional labil sind und überdies in einem zerrütteten sozialen Umfeld leben, seien die vornehmlichen Opfer der

Tuberkulose, wurde von den Autoren angenommen (Hawkins, Davies und Holmes, 1957).

1.2.3 Sozialer Stress und Ausbruch von Krankheit

Der 1957 entwickelte Fragenbogen, mit dessen Hilfe in jüngerer Vergangenheit stattgefundenere signifikante Lebensereignisse erfasst und in Beziehung zu Krankheitsausbrüchen gebracht werden konnten, wurde nun offiziell Schedule of Recent Experiences (SRE) genannt und kam 1964 bei Rahe et al. zum Einsatz, um Daten von sieben verschiedenen Patienten-Stichproben zu untersuchen. Dabei wurde zum ersten Mal die Beziehung von Umweltvariablen zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs systematisch in Betracht gezogen.

Dazu wurde zusätzlich zu den schon 1957 gestellten Fragengruppen eine weitere, gesonderte Sektion zu wichtigen, sozialen Anpassungsverhaltensweisen angefangen im Jahr nach Auftreten der Krankheit bis zu einem Zeitraum von zehn Jahren eingerichtet (Rahe et al., 1964).

Sieben Patienten-Stichproben von fünf verschiedenen medizinischen Fachrichtungen und zwei Kontrollgruppen aus sechs Krankenhäusern in Seattle wurden untersucht, u.a. Herzerkrankungen, Hauterkrankungen, Leistenbrüche und Schwangerschaften mit Geburtskomplikationen.

Dabei zeigte sich, dass diejenigen Zeiträume, in denen es zu einer signifikanten Anhäufung von Veränderungen im sozialen Status kommt, von verschiedenen Erkrankungen begleitet werden. Diese Anhäufung wurde als psychosoziale Lebenskrise bezeichnet, die zu Krankheit führen kann.

1.2.4 Die Skala der sozialen Wiederanpassung

Ein weiterer Schritt nach vorne in der Stress-Forschung gelang mit der Skala der sozialen Wiederanpassung, der sog. Social Readjustment Rating Scale, kurz SRRS (Holmes et Rahe, 1967), einer Weiterentwicklung des SRE.

Life event	Life change units
Death of a spouse	100
Divorce	73
Marital separation	65
Imprisonment	63
Death of a close family member	63
Personal injury or illness	53
Marriage	50
Dismissal from work	47
Marital reconciliation	45
Retirement	45
Change in health of family member	44
Pregnancy	40
Sexual difficulties	39
Gain a new family member	39
Business readjustment	39
Change in financial state	38
Death of a close friend	37
Change to different line of work	36
Change in frequency of arguments	35
Major mortgage	32
Foreclosure of mortgage or loan	30
Change in responsibilities at work	29
Child leaving home	29
Trouble with in-laws	29
Outstanding personal achievement	28
Spouse starts or stops work	26
Begin or end school	26
Change in living conditions	25
Revision of personal habits	24
Trouble with boss	23

Change in working hours or conditions	20
Change in residence	20
Change in schools	20
Change in recreation	19
Change in church activities	19
Change in social activities	18
Minor mortgage or loan	17
Change in sleeping habits	16
Change in number of family reunions	15
Change in eating habits	15
Vacation	13
Christmas	12
Minor violation of law	11

Tab. 1 – SRRS (Social Readjustment Rating Scale)

Aufbauend auf den Forschungen von Alfred Meyer wurde sein Life Chart bei über 5.000 Patienten systematisch eingesetzt, um die Beschaffenheit und die Menge der empirisch beobachteten Lebensereignisse zu studieren, die sich bei Krankheitsausbruch angehäuft hatten (Holmes et Rahe, 1967).

Bei der dabei entstandenen Liste konnten 43 Punkte identifiziert werden, die Ereignisse im Leben darstellen, nach deren Auftreten die betroffenen Menschen ihr Leben neu ausrichten bzw. anpassen mussten. Abhängig von ihrer Tragweite wurde den Ereignissen eine bestimmte Wertigkeit beigemessen. Das geschah dadurch, dass sie je nach Wichtigkeit eine andere Punktzahl bekamen. Diese Punktzahl wurde in sog. life change units (LCU) vergeben. Daraus wiederum wurde eine Rangfolge der Ereignisse bestimmt. An erster Stelle ist mit der Höchstpunktzahl von 100 LCUs der Tod eines Lebenspartners und an der letzten Stelle ein kleineres gesetzliches Vergehen, z.B. der Erhalt eines Strafzettels, mit der niedrigsten Punktzahl von 11 LCUs bewertet. Addiert man alle LCUs aus dem Vorjahr zusammen, kann man die Gefährdung eines Individuums, eine stress-bedingte Krankheit zu entwickeln, bemessen.

1.2.5 Stress und Krankheitsentwicklung

Wenn die Belastungen, die auf einen Organismus einwirken, überhandnehmen, so postulierte Seyle (Tache et Selye, 1985), entwickeln sich vielfältige Erkrankungen, die auf exzessiven Adaptionsversuchen des Körpers auf Stressoren beruhen, z.B. Hypertension, KHK, sexuelle Dysfunktion, Allergien, Infektionen, Entzündungen der Haut und Augen, sowie Autoimmunerkrankungen.

Die Psyche kann den Verlauf von Erkrankungen und Allergien beeinflussen. So konnten signifikante Korrelationen zwischen psychischen Faktoren und Allergien gegen Gräserpollen und Hausstaubmilben aufgezeigt werden (Gauci et al., 1993). In diesem Zusammenhang konnte von Sandberg nachgewiesen werden, dass hohe Stresspegel insbesondere bei Kindern schwere Asthmaepisoden nach sich ziehen können (Sandberg et al., 2000).

Auch bei Atopien besteht laut einer Metaanalyse von insgesamt 43 Studien (Chida, Hamer et Steptoe, 2008) ein direkter Zusammenhang zwischen Psyche und atopischen Erkrankungen. Chronischer Stress kann in sog. Stressrespondern die Manifestation allergischer Erkrankungen begünstigen und verschlimmern (Dave et al., 2011).

Insgesamt scheint Stress Einfluss auf das Immunsystem nehmen zu können (Dave et al., 2011). Die Chance auf eine Exazerbation einer Psoriasis in den Tagen nach einem stressigen Ereignis ist bei Stressrespondern erhöht (Al'Abadie, Kent et Gawkrödger, 1994; Malhotra, 2008; Kabbur, 2011).

Zahlreiche Studien und Metaanalysen deuten auf einen direkten Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Psyche hin (Mawdsley et Rampton, 2005; Maunder et Levenstein, 2008; Cámara et al., 2009; Wahed et al., 2010).

Besonders stressige Ereignisse in frühen Lebensjahren scheinen die Entwicklung eines Diabetes mellitus schon bei Kindern zu begünstigen. Sowohl physische, aber auch psychische Stressoren können den Insulinbedarf bei Kindern und Erwachsenen beeinflussen (Hägglöf et al., 1991; Stenström et al., 1993; Viner, McGrath et Trudinger, 1996; Mooy et al., 2000)

Menschen mit Myokardinfarkten hatten der großangelegten Interheart-Studie mit weit über 24.000 Patienten zufolge mit verschiedenen psychosozialen Stressfaktoren (berufliche, familiäre, finanzielle Probleme sowie schwere Lebenskrisen) im Jahr vor dem Infarkt zu kämpfen (Rosengren et al., 2004).

Verschiedene Autoren bringen auch die Krebsentstehung mit übermäßigem Stress in Verbindung (Goodkin, Antoni et Blaney, 1986), v.a. die Entwicklung von Brustkrebs scheint signifikant häufiger bei den Frauen aufzutreten, die mit besonders traumatisierenden Ereignissen in ihrem Leben konfrontiert waren (Cooper et Faragher, 1993; Jacobs et Bovasso, 2000). Chronischer, aber auch akuter Stress scheint das Wachstum von Tumorzellen zu begünstigen, indem er das Immunsystem negativ beeinflusst (Reiche, Nunes et Morimoto, 2004).

Doch nicht nur organische Erkrankungen werden durch Stress getriggert, auch der Ausbruch psychischer Erkrankungen kann durch ihn begünstigt werden (Vincent et Rosenstock, 1979). Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sind vor ihrer Hospitalisation mehr Stress ausgesetzt gewesen als Patienten mit organischen Erkrankungen. Auch ein Zusammenhang von stressreichen Lebensphasen und Depression scheint zu bestehen (Aneshensel, 1982; Paykel et Hollyman, 1984).

1.3 Burnout – Begrifflichkeit

1974 beschrieb der Psychiater Freudenberger eine Reihe von Gefühls- und Verhaltensänderungen bei sich und anderen Mitarbeitern der Therapieeinrichtung, für die er tätig war, mit dem Gefühl des Ausgebranntseins, im Englischen „burnout“ (Freudenberger, 1974). Anfangs, so erläuterte er, waren sie alle voller Idealismus und Tatendrang, doch nach und nach veränderte sich das Bild. Häufige Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Schlaflosigkeit und Ermüdung wurden beklagt, zudem stellte sich eine negative Grundstimmung gegenüber Patienten und anderen Mitarbeitern ein. Die Motivation sank und auch das Gefühl der eigenen Leistungsfähigkeit schwand.

Während die genannten Symptome früher gesondert betrachtet und auch behandelt wurden, änderte sich dies nun durch die Einführung eines vereinheitlichenden Begriffs schlagartig und der Weg für die Erforschung, aber auch Therapie dieses Syndroms war gebnet.

Neben Freudenberger war es hauptsächlich die Psychologin Christina Maslach, die mit ihren Untersuchungen wesentlich die Erforschung vorantrieb und zum besseren Verständnis von Burnout beitrug.

Schon 1976 beschrieb sie Burnout als Modell mit drei Phasen (Maslach, 1976), die im Wesentlichen auch heute noch auf breite Zustimmung stoßen. Dabei kommt es nach dieser Definition bei chronischer Überlastung nach einer gewissen Zeit zu einem Zustand emotionaler Erschöpfung, der Entwicklung von Zynismus und zur verminderten professionellen Effizienz (Maslach, Schaufeli et Leiter, 2001).

So ist die **erste Phase** v.a. durch die Erschöpfung gekennzeichnet (vgl. Maslach et Leiter, 2006). Dabei fühlen sich Betroffene von der

Arbeit überfordert und verbraucht, sowie jeglicher Möglichkeit beraubt, sich zu erholen. Ihnen fehlt es an Energie, um sich dem nächsten Tag oder dem nächsten Problem zu stellen. Hauptursachen dieser Erschöpfung finden sich in Arbeitsüberladung und persönlichen Konflikten im Beruf.

In der **zweiten Phase** (Zynismus) wird das Übermaß an Arbeit aus Selbstschutzgründen (unbewusst) reduziert. Anfänglich vorhandener Idealismus geht verloren und es entwickeln sich negative Gefühle gegenüber anderen Menschen und der verrichteten Arbeit. Die Lust, das Beste aus sich herauszuholen, schwindet, es wird nur noch das absolute Minimum gemacht (vgl. Maslach et Leiter, 2006). Innerlich gekündigt, ist man in der Arbeit nur noch körperlich anwesend, im Geiste aber längst nicht mehr bei der Sache. Die Folge ist eine Abnahme der Qualität der verrichteten Arbeit.

In der **dritten Phase** (Erfolglosigkeit) kommt es zur Selbstreflexion. Der Betroffene hat das Gefühl, nichts zu erreichen, inkompetent und unproduktiv zu sein. Menschen in diesem Stadium hegen Zweifel an ihrer Person und an ihrer Berufswahl.

Im Gegensatz zu akuten Stressreaktionen, die als Antwort auf spezifische kritische Ereignisse entstehen, ist Burnout eine kumulative Reaktion auf konstant vorhandene berufliche Stressoren (Maslach et Leiter, 2006).

Zur standardisierten Erfassung von Burnout stellte Maslach (Maslach et Jackson, 1981) einen Fragebogen, den Maslach Burnout Inventory (MBI), vor, der auch heute noch international Verwendung findet.

1.	I feel emotionally drained from my work.
2.	I feel used up at the end of the workday.
3.	I feel fatigued when I get up in the morning and have to face another day on the job.
4.	I can easily understand how my patients feel about things.
5.	I feel I treat some patients as if they were impersonal objects.
6.	Working with people all day is really a strain for me.
7.	I deal very effectively with the problems of my patients.
8.	I feel burned out from my work.
9.	I feel I'm positively influencing other people's lives through my work.
10.	I've become more callous toward people since I took this job.
11.	I worry that this job is hardening me emotionally.
12.	I feel very energetic.
13.	I feel frustrated by my job.
14.	I feel I'm working too hard on my job.
15.	I don't care what happens to some patients.
16.	Working with people directly puts too much stress on me.
17.	I can easily create a relaxed atmosphere with my patients.
18.	I feel exhilarated after working closely with my patients.
19.	I have accomplished many worthwhile things in this job.
20.	I feel like I'm at the end of my rope.
21.	In my work, I deal with emotional problems very calmly.
22.	I feel patients blame me for some of their problems.

Tab. 2 – Maslach Burnout Inventory Scale

Da Freudenberg an einer Therapieeinrichtung tätig war, wurde Burnout zunächst bei helfenden Berufen mit hohem, sozialem Engagement (Ärzte, Pflegepersonal) wahrgenommen und untersucht. Daher wurde das erste Instrument zur Erfassung des Ausmaßes von Burnout, der sog. MBI-HSS (Human Services Survey) auch zunächst nur für diesen Berufszweig erstellt. Schon bald stellte man fest, dass es diesen Symptomkomplex auch in anderen Berufen gibt, insbesondere im Lehrbereich, so dass der MBI in einer zweiten, speziell auf den Lehrerberuf ausgerichteten Version erschien (MBI-ES, Educators Survey). Als schließlich klar wurde, dass Burnout kein Phänomen nur der sozial-ausgerichteten Berufe war,

wurde eine dritte Version des MBI für die Allgemeinheit entwickelt (MBI-GS, General Survey) (Maslach, Schaufeli et Leiter, 2001).

1.3.1 Soziale Folgen von Burnout

Einer hohen Burnout-Gefährdung sind Menschen mit einer hohen sozialen Verantwortung bzw. Menschen, die im sozialen Fokus stehen, ausgesetzt. Zu diesen gehören Ärzte, Pflegeberufe, Lehrer, Sozialarbeiter, Polizisten, aber auch Sportler und Politiker (Maslach et Jackson, 1981). Da die Aufgabe dieser Berufsgruppen vornehmlich darin besteht, fremde Probleme zu lösen oder Leid zu lindern, können unerfüllte Erwartungen der Betroffenen, auch an sich selbst, in interne Frustrationen und Stress münden, und letztlich zu Burnout führen (Freudenberger et Richelson, 1980; Maslach, 2003; Maslach et Leiter, 1997).

Um sich vom chronisch einwirkenden Stress abzulenken, wird nicht selten zu Nikotin, Alkohol oder sogar Drogen gegriffen. Auch Essstörungen sind in diesem Zusammenhang beschrieben (Freudenberger et Richelson, 1980). Zusätzlich kann Burnout auch zu psychosozialen Problemen führen, wie zum Beispiel einem gestörten Verhältnis zur Familie, Freunden und Mitarbeitern, zu einem Verlust von Selbstbewusstsein, Lebenswillen und zu Selbstmordgedanken (Freudenberger et Richelson, 1980). Die daraus resultierenden Folgen sind hohe Abwesenheitsraten, schlechte Arbeitsleistung, Krankheit, Angst, Depression, arbeitsbezogene Unfälle, schlechte Stimmung in der Familie und Resignation im Beruf.

Doch nicht nur der Betroffene leidet, sondern auch seine Arbeit. So belegen Untersuchungen, dass Schwestern mit Burnout-Symptomen Patienten schlechter versorgten (Aiken et al., 2002). Angeführt werden Irrtümer in der Medikamentenverteilung, vermeidbare medizinische Fehler und eine teilweise erhöhte Mortalität. Die Folgen

sind hohe Unzufriedenheitsraten bei den Patienten (Aiken et al., 2002).

Eine großangelegte Studie bei über 50.000 Krankenschwestern in sechs Ländern zeigte länderübergreifend, dass ein hohes Niveau an Burnout bei den Betroffenen mit einer niedrigeren Qualität in der Pflege einherging, unabhängig von der Erfahrung der Schwestern (Poghosyan et al., 2010).

1.3.2 Burnout – ein individuelles Problem

Auch wenn alle Mitarbeiter unter dem gleichen Stress stehen, bedeutet das nicht automatisch, dass auch alle eine Burnout-Symptomatik entwickeln. Es gibt teils bedeutsame Unterschiede bei der Ausprägung und Anzahl der Betroffenen. Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Erklärung dieses Umstandes sind interindividuelle Unterschiede in der Persönlichkeit.

Persönlichkeit definiert sich nach dem heute allgemein anerkannten Fünf-Faktoren-Modell (Digman, 1990), auch Big Five genannt. Dieses besteht aus den Hauptmerkmalen Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Extraversion, Neurotizismus (bzw. emotionale Stabilität) und Offenheit.

Eine Kombination aus diesen fünf Faktoren in verschiedenen Ausprägungsgraden macht im Wesentlichen eine Persönlichkeit aus. Auch wenn sie sich noch weiter unterteilen lassen, sind die Hauptmerkmale die Träger einer Persönlichkeit. Je nach Gewichtung der Hauptmerkmale entsteht ein anderer Charakter. Je nachdem, welcher der Hauptmerkmale stärker ausgeprägt ist, besteht eine höhere oder niedrigere Gefährdung durch Burnout.

Die Persönlichkeitsstruktur hat wesentlichen Einfluss darauf, ob und in welchem Ausmaß eine Person Burnout entwickelt. Bei der

Untersuchung individueller Charakteristiken bei betroffenen Krankenschwestern in einer Klinik wurde deutlich, dass Unterschiede in den Persönlichkeitsdimensionen die Intensität bestimmen, wie stark die drei Burnout-Komponenten erlebt werden (Zellars, Perrewe et Hochwarter, 2000).

Eine offensichtlich bestehende direkte Beziehung zwischen den Big Five und den drei Dimensionen des MBI zeigte eine Untersuchung an 80 freiwilligen Betreuern von Patienten im Endstadium auf (Bakker et al., 2006). Emotionale Erschöpfung wird bestimmt durch den Grad des Neurotizismus (emotionale Stabilität), Depersonalisation durch Neurotizismus, Extraversion und Offenheit, während die persönliche Effektivität eine Kombination aus Extraversion und emotionaler Stabilität darstellt.

Bakker's Studie zur Beziehung zwischen Persönlichkeit und den drei Dimensionen des MBI konnten durch Meta-Analysen von 115 verschiedenen Forschungsarbeiten (Alarcon, Eschleman et Bowling, 2009) sowie 112 wissenschaftlichen Arbeiten (Swider und Zimmermann, 2010) bestätigen. Es zeigte sich, dass vier der fünf Faktoren mit den drei Dimensionen von Burnout korrelieren. In der zweiten Meta-Analyse von 2010 konnten sogar alle fünf Faktoren in Zusammenhang mit der interindividuellen Ausprägung von Burnout gebracht werden.

Der Ansatz, dass der Persönlichkeit und ihren interindividuellen Unterschieden eine Schlüsselrolle zukommt, konnte auch außerhalb des pflegerischen Bereichs in einer Studie mit Grundschullehrern aufgezeigt werden. Die Burnout-Gefährdung wird sowohl durch die Persönlichkeitsstruktur wie auch durch spezifische Stressoren im Beruf bestimmt (Kokkinos, 2007).

Auch kulturelle Unterschiede scheinen eine Rolle zu spielen, so scheinen Europäer weniger anfällig für Burnout zu sein als US-Amerikaner (Maslach, 2001). Somit sind Erkenntnisse aus dem

anglo-amerikanischen Raum nicht einfach auf andere Länder oder gar Kontinente übertragbar.

1.3.3 Somatische Folgen durch Burnout

Neben der beruflichen Performance und dem psychischen Wohlbefinden wird auch die körperliche Gesundheit der Betroffenen in Mitleidenschaft gezogen. Burnout gilt als Risikofaktor bei einer Vielzahl von organischen Erkrankungen. Im Gegensatz zu früheren Vermutungen, geht man heute allerdings nicht mehr von einer direkten Beteiligung von Burnout an Herz-Kreislauf-Erkrankungen aus, vielmehr gilt Burnout als ein unabhängiger Risikofaktor dafür. In einer großangelegten Studie mit über 8800 Arbeitnehmern zeigte sich, dass Personen mit hohen Burnout-Leveln ein signifikant höheres Risiko hatten, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln, als diejenigen Personen mit niedrigen Burnout-Leveln (Toker et al., 2012).

1.4 Entzündung

1.4.1 Geschichte

Es war der römische Arzt und Chirurg Aulus Cornelius Celsus, der im ersten Jahrhundert n. Chr. als Erster seine Beobachtungen über Veränderungen des Körpers nach Verletzungen in seinem mehrbändigen Werk „De medicina“ mit „*rubor et tumor cum calor et dolor*“, also einer Rötung und Schwellung mit Erwärmung und Schmerz schriftlich aufzeichnete und sie als Entzündung (im Lateinischen *inflammatio*, von *inflammare* = entflammen) bezeichnete (Majno, 1975).

Diese Symptome sind über Jahrhunderte hinweg bis in die Neuzeit unverändert überliefert worden. Erst 1858 wurden sie von Virchow

in seinem Buch „Gesamtpathologie“ um ein weiteres Symptom, die „functio laesa“, also gestörte Funktion, ergänzt (Majno, 1975). Diese seitdem nun fünf Kardinalsymptome der Entzündung sind bis in die heutige Zeit erhalten und werden in unveränderter Form als Kardinalsymptome der Entzündung gelehrt.

Und während in den fast 2000 Jahren seit ihrer Erstbeschreibung durch Celsus die Entzündung als ein Ereignis mit mehreren Folgen angesehen wurde, änderte sich diese Vorstellung erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts, als erkannt wurde, dass es sich hierbei vielmehr um mehrere verschiedene Prozesse handeln muss (Scott et al., 2004).

Denn mit dem Aufkommen optischer Hilfsmittel, wie dem Mikroskop, entdeckten Waller (1846) und Cohnheim (1867) durch Beobachtung den physiologischen Hintergrund einer Entzündung (Scott et al., 2004; Rock et al., 2009; Medzhitov, 2010). Beide entdeckten die Leukozytenemigration aus den Blutgefäßen, die Vasodilatation und den dadurch bedingten Durchtritt von Plasma, sowie die Migration von Leukozyten in das umgebende Gewebe (Majno et Joris, 2004).

1.4.2 Entzündungsreaktion (allgemein)

Eine Entzündung ist primär kein schädlicher Prozess, sie ist vielmehr ein Schutzmechanismus des Körpers, um potentiell gefährliche Eindringlinge unschädlich zu machen und sie aus dem Organismus zu entfernen (Medzhitov, 2008). Sie kann dabei entweder akut verlaufen und innerhalb von Minuten oder wenigen Tagen beendet sein oder aber chronifizieren und dann Monate oder Jahre andauern.

Sie kann exogener wie auch endogener Herkunft sein. Exogene Faktoren sind zwar primär Mikroorganismen (pathogene Keime,

aber auch Kommensalen im Körper), aber auch Verletzungen, chemische Substanzen, physikalische Einflüsse, sowie organische und anorganische Partikel, die entweder zu groß sind, um phagozytiert zu werden oder Membranschäden bei Makrophagen verursachen. Endogene Auslöser sind Signale, die von unter Stress stehenden, geschädigten oder fehlfunktionierenden Geweben produziert werden (Medzhitov, 2008).

Verletzungen oder Mikroorganismen werden von gewebeständigen Zellen, hauptsächlich Makrophagen, aber auch dendritischen Zellen, Mastzellen detektiert, die daraufhin Cytokine und andere Mediatoren sezernieren und eine Entzündung in Gang setzen. Eine Entzündungsreaktion läuft sehr schnell an und kann innerhalb weniger Sekunden zu einer Vasodilatation führen. Der daraufhin erfolgende Durchtritt von Flüssigkeit und Leukozyten passiert in Minuten bzw. in wenigen Stunden (Rock et al., 2009). Somit ist gewährleistet, dass zelluläre wie auch humorale Bestandteile des angeborenen Immunsystems schnell an den Ort der Entzündung gelangen und das auslösende Agens aufhalten sowie neutralisieren können. Sobald dies erfolgt ist, werden verbliebene Gewebstrümmer beseitigt und die Gewebswiederherstellung eingeleitet. Ist der auslösende Stimulus entfernt, löst sich auch die Entzündung auf (Rock et al., 2009).

Eine Entzündung ist im Regelfall ein streng reglementierter und selbstlimitierender Vorgang. Die Mediatoren sind kurzlebig und verlieren ihre Funktion, sobald das auslösende Agens vernichtet ist. Zusätzlich werden verschiedene entzündungshemmende Mechanismen aktiviert. Nur im Falle, dass die Ursache nicht rasch vernichtet werden kann, werden die Mechanismen der akuten Entzündung verstärkt und es entwickelt sich eine chronische Entzündung, die ernsthafte Konsequenzen für den betroffenen Organismus haben kann. Manche der schlimmsten Erkrankungen der Menschen

resultieren aus überschießenden, oftmals auch gegen den Wirtsorganismus selbst gerichteten, chronischen Entzündungen.

1.4.3 Ablauf der akuten Entzündungsreaktion

Das angeborene Immunsystem ist der Hauptträger der akuten Entzündungsreaktion, die durch Infektion oder Gewebeverletzung ausgelöst wird. Außerdem aktiviert es auch das adaptive Immunsystem. Zum Funktionieren des angeborenen Immunsystems tragen neben Makrophagen und dendritischen Zellen auch Epithel- und Endothelzellen, sowie Fibroblasten bei (Takeuchi et Akira, 2010).

Die akute Entzündung wird gesteuert durch proinflammatorische Cytokine, wie z.B. den Tumornekrosefaktor (TNF) und die Interleukine IL-1 und IL-6. Sie regulieren den Zelltod der entzündeten Gewebe sowie die Permeabilität der Endothelzellen der Blutgefäße. Zusätzlich bewegen sie Leukozyten in Richtung der Entzündung und regen die Produktion von Akutphaseproteinen an (Takeuchi et Akira, 2010).

Sie wird getragen von zwei Hauptkomponenten:

- a) **Vaskuläre Veränderungen:** Es kommt zu Vasodilatation und Veränderungen der Endothelwand, so dass Plasma-proteine die Zirkulation verlassen können (erhöhte vaskuläre Permeabilität). Zusätzlich werden Endothelzellen aktiviert, was zu einer erhöhten Adhäsion von Leukozyten und ihrer Migration durch die Gefäßwand führt.
- b) **Zelluläre Prozesse:** Leukozyten wandern aus der Zirkulation und sammeln sich am Ort der Verletzung (zelluläre Rekrutierung), danach werden sie aktiviert, was sie befähigt, das auslösende Agens zu vernichten. Dabei handelt es sich um Neutrophile und Monozyten.

1.4.3.1 Vaskuläre Veränderungen

In der frühen Phase der akuten Entzündungsreaktion kommt es zunächst zu einer arteriellen Vasodilatation und einem Anstieg der lokalen mikrovaskulären Permeabilität (Majno, 1992). Die arterielle Vasodilatation bewirkt einen Anstieg des Blutflusses, was zu einem nach außen sichtbaren Erythem und Erwärmung der Entzündungsstelle führt. Die mikrovaskuläre Permeabilität führt zu einem vermehrten Austritt von Plasma, was an der betroffenen Stelle eine lokal begrenzte Hämokonzentration und dadurch eine Abnahme der Fließgeschwindigkeit des Blutes bewirkt.

Damit können Plasmaproteine und Leukozyten, die sich normalerweise in den Blutgefäßen befinden, in den extravasalen Raum an den Ort der Infektion oder der Verletzung gelangen. Die aktivierten Endothelzellen ermöglichen eine selektive Extravasation der neutrophilen Zellen, während gleichzeitig den Erythrozyten der Durchgang verwehrt wird.

Diese Selektivität verdanken die Endothelzellen den Selektinen, die sich mit Integrinen und Chemokin-Rezeptoren auf den Leukozyten verbinden. Dies geschieht auf der Oberfläche der Endothelzellen und im extravasalen Raum (Pober et Sessa, 2007).

Diese lokalen hämodynamischen Veränderungen sind essenziell für eine Leukozytenmigration, weil Selektin-vermittelte Adhäsionsinteraktionen zwischen Leukozyten und Endothel nur dann effizient auftreten können, wenn die Scherkräfte reduziert sind. Selektin-vermittelte, niedrig-affine Interaktionen, bei denen Leukozyten am Endothel entlangrollen, können nicht stattfinden, wenn die gleichen Scherkräfte wie im normalen Blutfluss vorherrschen (Pearson et Lipowsky, 2000; Abbit et Nash, 2003).

1.4.3.2 Zelluläre Prozesse

Die gesteuerte Rekrutierung von Leukozyten in ein Entzündungsgebiet ist ein fundamentales Charakteristikum der Entzündungsreaktion (Cotran, 1998). Leukozyten sind enorm wichtig aufgrund ihrer zentralen Rolle in der Phagozytose und dem Beseitigen von Mikroorganismen sowie bei der Verdauung von nekrotischen Gewebstrümmern. Allerdings tragen von Leukozyten produzierte proteolytische Enzyme und reaktive Sauerstoffradikale auch zur Gewebsverletzung bei.

Wenn es zu einer Stase des Blutes innerhalb der Blutgefäße als Ergebnis der hämodynamischen Veränderungen der frühen akuten Entzündung kommt, werden die Leukozyten aus dem peripheren Gewebe entlang der Oberfläche der Endothelzellen angeordnet. Dieser Prozess wird verstärkt, wenn der Blutfluss verlangsamt ist (Kumar et al., 2005). Einzelne Leukozyten heften sich vorübergehend und schwach an die Endotheloberfläche an. Studien konnten zeigen, dass die Leukozyten entlang der Endothel Oberfläche rollen (Chen et Springer, 2001).

Diese Adhäsionsinteraktionen entstehen innerhalb von Minuten nach dem Beginn einer akuten Entzündungsreaktion und können Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, basophile oder eosinophile Zellen betreffen.

Die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen ist ein spezifischer und notwendiger Schritt, der der hochaffinen oder sog. stationären Adhäsion und Emigration vorausgeht (Chen et Springer, 2001).

Frühe Roll-Interaktionen werden größtenteils von Selektin und seinen Rezeptoren vermittelt (Chen et Springer, 2001). Die Expres-

sion von Selektinen auf der Zelloberfläche (und anderer interzellulärer Adhäsionsmoleküle) wird gesteuert von lokal produzierten proinflammatorischen Mediatoren (Chen et Springer, 2001).

Selektine werden von Endothelzellen und Thrombozyten (P-Selektin), nur von Endothelzellen (E-Selektin) oder den meisten Leukozyten (L-Selektin) (Frenette, Johnson et al. 1995) exprimiert. P-Selektin wird gespeichert in endothelialen, intrazytoplasmatischen Granula, die Weibel-Palade-Körperchen genannt werden (Dole et al. 2005). Innerhalb nur weniger Minuten nach Kontakt mit Histamin oder Thrombin wird P-Selektin an die Zelloberfläche befördert und bewirkt eine Bindung von Leukozyten.

1.4.4 Erkennung von Mikroorganismen

Der wichtigste Trigger für Entzündungsreaktionen im Körper ist die Infektion. Viele Mikroorganismen tragen auf ihrer Oberfläche eine Vielzahl proinflammatorischer Moleküle (Akira, Uematsu et Takeuchi, 2006). Daher ist diese Reaktion am besten für bakterielle Infektionen erforscht, die von Rezeptoren des angeborenen (unspezifischen) Immunsystems ausgelöst wird, den Toll-like receptors (TLR) und NOD-like receptors (NLR) (Barton, 2008).

Phagozyten, dendritische Zellen und Epithelzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, die es ermöglichen, Eindringlinge und nekrotisches Gewebe zu erkennen. Diese Rezeptoren werden *pattern recognition receptors* (PRR) bezeichnet. Die zwei wichtigsten Familien dieser Rezeptoren sind:

- a) **Toll-like receptors (TLR)** – insgesamt 10 verschiedenen Rezeptoren für Mikroorganismen. Damit können Bakterienproteine, wie z.B. Endotoxin und bakterielle DNA, Viren und andere pathogene Keime erkannt werden. Sie sind in der Plasmamembran und in Endosomen lokalisiert. So

können Mikroben sowohl im extrazellulären Raum wie auch innerhalb der Zelle detektiert werden. Sobald Mikroorganismen erkannt wurden, wird die Produktion von Entzündungsmediatoren, antiviralen Cytokinen (Interferon) und Lymphozyten-aktivierenden Proteinen in Gang gesetzt (Kumar et al., 2013)

- b) **Inflammasome** - ein Komplex aus vielen Proteinen im Zytoplasma, der Bestandteile aus toten Zellen, u.a. Kristalle, ATP oder Harnsäure erkennt. Sie aktivieren Caspase-1, das Vorläufer von Interleukin-1 aktiviert. IL-1 ist ein wichtiger Mediator für die Leukozytenrekrutierung (Kumar et al., 2013)

1.4.5 Reaktionen am Ort der Entzündung

Sobald die neutrophilen Zellen das betroffene Gebiet erreichen, werden sie entweder durch direkten Kontakt mit dem Pathogen oder durch Cytokine, die von gewebeständigen Zellen ausgeschieden werden, aktiviert. Es erfolgt eine Freisetzung toxischer Bestandteile ihrer Granula (Sauerstoffradikale, reactive nitrogen species, Proteinase 3, Cathepsin G und Elastase) mit dem Ziel, das auslösende Agens zu eliminieren (Nathan, 2006). Da diese gewebeschädigenden Substanzen nicht zwischen fremden und körpereigenen Zellen unterscheiden können, kommt es auch zu einer Schädigung des Wirtsorganismus.

Wenn die akute Entzündungsreaktion erfolgreich verlaufen und der Eindringling beseitigt ist, kann die Entzündung aufgelöst und damit begonnen werden, das geschädigte Gewebe wieder zu reparieren. Dieses Umschalten von Angriffs- auf Reparaturmodus geschieht hauptsächlich durch gewebeständige, aber auch rekrutierte Makrophagen. Dies erfolgt durch vermehrte Ausscheidung von entzün-

dungshemmenden Lipoxinen, während die Produktion von entzündungsfördernden Prostaglandinen zurückgefahren wird. Lipoxine unterbinden die Rekrutierung von neutrophilen Zellen und fördern im Gegenzug die Rekrutierung von Monozyten, die tote Zellen entfernen und das Wiederherstellen von defektem Gewebe einleiten (Serhan et Savil, 2005).

Wenn es der akuten Entzündungsreaktion hingegen nicht gelingt, das entzündungsauslösende Pathogen zu beseitigen, wird das bestehende Entzündungsszenario modifiziert und die neutrophilen Zellen durch Makrophagen sowie T-Zellen ersetzt. Bleibt trotz dieser Modifikation der Erfolg gegen das Pathogen aus, geht die akute Entzündungsreaktion in einen Zustand chronischer Entzündung über (Kumar et al., 2005; Drayton et al., 2006).

Obwohl die Entzündungsreaktion aufgrund ihrer Effizienz eine mächtige, wenn nicht sogar essenzielle Waffe im Kampf gegen Infektionen ist, kann sie ebenso gut eine große Gefahr für den Organismus darstellen, wenn sie außer Kontrolle gerät. Die rekrutierten Leukozyten töten Mikroorganismen mit hoch reaktiven chemischen Substanzen (u.a. Sauerstoffradikale und Proteasen), die sie dafür eigens produzieren. Wenn Leukozyten geschädigt werden oder sterben, gelangen diese Substanzen auch nach außen und schädigen den Wirt. Zellen können nach ihrem Tod entzündungsfördernde Moleküle freisetzen, die sich normalerweise innerhalb der Zelle befinden, deren Plasmamembran sie vor dem versehentlichen Auslaufen abhält (Matzinger, 2002).

Sobald allerdings die Zellen absterben, kommt es zu einem Zerfall der Plasmamembran und dadurch zu einem Austritt des Zellinnenraums nach außen. Bei Infektionen sind Lateralschäden nur von geringerer Bedeutung, da der Fokus auf Beseitigung der eindringenden Mikroben liegt.

Dies ist allerdings anders, wenn es sich um eine sterile Entzündung handelt. Manchmal ist der auslösende Mechanismus in der sterilen Entzündung nicht gefährlich für den Wirt. In diesem Fall ist eine überschießende Reaktion des Immunsystems eher problematisch, mitunter sogar gefährlich für den Wirtsorganismus. Wenn dieser Prozess zu stark wird, kann es zu einer Schädigung des Gewebes kommen, die in eine akute Erkrankung münden kann. Schlimmer noch, wenn der sterile Stimulus nicht beseitigt werden kann, kann das zu einer chronischen Entzündung und somit zu einer ständigen Schädigung des Gewebes führen, die wiederum die Krankheit sich ausbreiten lässt (Rock et al., 2009).

1.4.6 Chronische Entzündung

Nach Übergang in einen chronischen Zustand kann die Entzündung über Wochen bis Jahre persistieren. Dabei finden sich am Entzündungsort gleichzeitig stattfindende Prozesse von Verletzung und Heilung von Gewebe, oft begleitet von Fibrose.

Im Gegensatz zur akuten Entzündungsreaktion mit vaskulären Veränderungen und einem neutrophilen Infiltrat finden sich bei der chronischen Entzündung hauptsächlich mononukleäre Zellen, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Nebeneinander existieren Gewebeerstörung, die v.a. durch die Produkte der phagozytierenden Zellen verursacht wird, und Reparaturvorgänge, die eine Angiogenese und Fibrose beinhalten.

Überall dort, wo das auslösende Agens zurückgedrängt und eliminiert wurde, sistiert die Entzündungsreaktion und Reparaturvorgänge werden eingeleitet, während an anderer Stelle die Bekämpfung des Eindringlings weitergeht. Kommt es zu einer erneuten Verletzung des frisch reparierten Gewebes, dann beginnt die Entzündungsreaktion an dieser Stelle von neuem.

Chronische Entzündungsvorgänge können bei persistierenden Infektionen durch Mikroorganismen entstehen, die schwer zu eradizieren sind. Sie führen zu einer von T-Lymphozyten vermittelten Immunantwort. Dabei kann es zu einer unverhältnismäßig starken Aktivierung des Immunsystems und dadurch verursachten Entzündungserkrankung (Hypersensitivitätserkrankung) kommen.

Das überschießende Immunsystem greift in diesem Fall das eigene Gewebe an und führt zu Autoimmunerkrankungen. Es kommt zu Immunreaktionen, die sich selbst aufrechterhalten, und somit zu einer persistierenden Entzündung, die zu Gewebeschäden führt. Es entwickelt sich ein Zustand kombinierter akuter und chronischer Entzündung, wobei das auslösende Agens nicht vernichtet werden kann.

Milde Formen einer chronischen Entzündung sind möglicherweise wichtig in der Pathogenese vieler Erkrankungen, die man erst nach und nach als Entzündungserkrankung erkennt. Als Beispiel seien neurodegenerative Störungen, wie Alzheimer, aber auch Atherosklerose, metabolisches Syndrom, Typ 2-Diabetes und manche Formen von Krebs zu nennen (Kumar et al., 2013).

1.5 Die Anämie der Entzündung

Die Anämie der Entzündung kann milde oder mäßig schwere Verläufe mit Hämoglobinwerten von 7-12 g/dl haben (Ganz, 2006). Sie ist nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Form der Anämie und ist assoziiert mit chronischen Infektionen und Erkrankungen, die mit einer Entzündung einhergehen, sowie manchmal auch mit malignen Erkrankungen (Weiss et Goodnough, 2005).

Die Anämie der Entzündung entwickelt sich innerhalb weniger Tage nach Beginn des entzündlichen Geschehens.

Charakteristisch für die Entzündungsanämie ist eine ungenügende Produktion an Erythrozyten bei niedrigem Serumeisen und niedriger Eisenbindungskapazität (z.B. erniedrigtes Transferrin) trotz erhaltener bzw. teils erhöhter Eisenspeicherkapazität bei Makrophagen im Knochenmark. Die Erythrozyten sind meist normozytär und normochrom, manchmal aber auch leicht hypochrom und mikrozytär (Ganz, 2006).

Bei chronischen Verläufen ist die Entzündungsanämie bedingt durch die Unfähigkeit des Körpers die Erythrozytenproduktion zu erhöhen, um eine relativ geringe Verkürzung der Erythrozytenlebensspanne zu kompensieren (Ganz, 2006).

Bei vermehrter Erythrozytenzerstörung würde man eine vorübergehende Anämie erwarten, auf die eine erhöhte Produktion an Erythropoetin (EPO) und eine dadurch bedingte kompensatorische Erhöhung der Erythropoese folgt. Bei der Entzündungsanämie bleibt aber eine Erhöhung der Erythropoeserate aus. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine geringere EPO-Produktion als bei anderen Anämietypen (Baer et al., 1987).

Allerdings ist die Verringerung der EPO-Produktion nicht der Hauptmechanismus der Entzündungsanämie. Wäre sie es, würde es genügen, relativ geringe Mengen von EPO zu geben, um die negativen Folgen umzukehren. Patienten mit erhöhten Entzündungsmarkern benötigten allerdings durchschnittlich 80 % mehr an EPO als Patienten mit einer einfachen Anämie (Barany, 2001).

Ein Abfall des Eisenwerts entwickelt sich rasch, innerhalb von Stunden nach Ausbruch einer Entzündung. Akute Entzündungsreaktionen werden u.a. vom Interleukin IL-6 vermittelt. IL-6 löst die Produktion des Hormons Hepsidin aus, das den Eisenhaushalt reguliert (Ganz, 2003). Wird IL-6 in gesunde Freiwillige gespritzt, so wird innerhalb von Stunden die Freisetzung von Hepsidin induziert, was

einen Abfall des Eisenwerts im Blut verursacht (Nemeth et al., 2004).

Serumeisenkonzentrationen sind abhängig von Eisen, das aus Makrophagen und Hepatozyten freigesetzt wird.

Wenn sich der Körper im Gleichgewicht befindet, kommt fast die gesamte Menge von ca. 20-25 mg des Eisens, das täglich in den plasmatischen Eisen/Transferrin-Pool tritt, aus dem Recycling von Makrophagen und aus den Eisenspeichern in den Hepatozyten. Nur ca. 1 bis 2 mg Eisen werden aus der Ernährung resorbiert.

Während einer Entzündung induziert IL-6 die Hepcidin-Produktion, die im Gegenzug die Freisetzung von Eisen aus Makrophagen (und wahrscheinlich auch aus Leberzellen) verhindert, was zu einer Erniedrigung des Eisens im Blut führt. Hepcidin bindet an Ferroportin-Moleküle, die mit Zellmembranen assoziiert und ausschließlich für den Eisenexport verantwortlich sind. Hepcidin bewirkt einen Einschluss von Ferroportin und seinen Abbau (Nemeth et al., 2004).

In dem Ausmaß, in dem die Hepcidin-Konzentration steigt, steht immer weniger Ferroprotein für den Eisenexport zur Verfügung und die Freisetzung von Eisen aus Makrophagen, Leberzellen und Enterozyten ins Plasma nimmt ab (Ganz, 2011).

1.6 Untersuchte Parameter

Wie im Abschnitt 1.4 erläutert, ist die Entzündungsreaktion ein komplexer Prozess aus der Interaktion von Mediatoren und von ihnen regulierten Zellarten, der in eine chronische Phase münden und somit zu vielfältigen Störungen und Schäden im Körper führen kann.

Doch eine Entzündung wird nicht allein durch eine Leukozytose auffällig, sie kann vielfältige Erscheinungsformen haben und durch

veränderte Werte verschiedener Parameter aufgezeigt werden. In der vorliegenden Doktorarbeit wurden nachfolgende Parameter auf mögliche Veränderungen im Sinne eines entzündlichen Prozesses untersucht.

1.6.1 Leukozyten

Leukozyten werden im Knochenmark und Lymphorganen gebildet, sie benutzen die Blutbahn als Transportmittel und üben ihre Wirkung in den Geweben aus (Thomas, 2012).

Leukozyten bestehen aus zwei wichtigen Zellarten. Zum einen aus phagozytierenden Zellen und zum anderen aus immunkompetenten Zellen. Die Granulozyten (neutrophile, basophile & eosinophile) zusammen mit den Monozyten, die nach Übertritt in die Gewebe aktiviert werden und sich dann in aktive Makrophagen umwandeln können, gehören zur ersten Gruppe. Die zweite Gruppe besteht aus Lymphozyten (B- und T-Zellen) sowie den NK-Zellen (Natural Killer-Zellen).

Vermehrtes Auftreten von Leukozyten bei Entzündung, Infektionen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten), Gewebnekrosen, systemischen Erkrankung, Medikamenteneinnahme, Bestrahlung, Fieber, Schock, Neoplasien, Polycythaemia vera, körperlicher Arbeit, Stress (kurzzeitige Erhöhung), KHK und bei Rauchern (Thomas, 2012).

1.6.2 Thrombozyten

Thrombozyten sind kernlose, an Granula reiche Zellen. Sie üben ihre Funktion primär an der Gefäßwand aus und sind zuständig für die Aufrechterhaltung der Hämostase, daneben beteiligen sie sich

an der Gewebereparatur nach Gefäßverletzung oder im Laufe einer Entzündungsreaktion. Sie sind aber auch an der Bildung von arteriellen Thromben beteiligt (Thomas, 2012; Lee, 2013).

Erhöht durch Stress, Erkrankungen des Knochenmarks, Polycythemia vera, CML, körperliche Anstrengung, operativen Eingriffen, akuten sowie chronischen Entzündungen, nach einer akuten Blutung, Eisenmangel, malignen Erkrankungen.

Erniedrigt durch Medikamente, Chemotherapie, Sepsis, DIC oder massive Bluttransfusion, sowie bei verminderter Thrombozytenbildung und vermehrter Thrombozytenzerstörung (Thomas, 2012; Lee, 2013).

1.6.3 Erythrozyten

Erythrozyten transportieren Sauerstoff von der Lunge in die Gewebe und Kohlendioxid von den Geweben in die Lunge. Sie üben ihre Funktion ausschließlich in der Zirkulation aus.

Änderung von Volumen und Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten können das Resultat von Eisenmangel sowie Vitamin B12- und Folsäuremangel sein (Thomas, 2012; Lee, 2013).

1.6.4 Hämoglobin

Das Hämoglobin ist von der Zahl der roten Blutzellen und ihrem Hämoglobingehalt und dem Plasmavolumen abhängig. Dient der Beurteilung einer Anämie (Thomas, 2012).

1.6.5 Hämatokrit

Der Hämatokrit ist das Maß des Verhältnisses vom Erythrozytenvolumen zum Gesamtvolumen des Blutes. Eine Erniedrigung tritt bei Anämie ein und führt zur Reduktion der Blutviskosität und Thrombozytenadhäsion. Außerdem kann die Blutungszeit verlängert sein.

Erhöht bei Vermehrung der Zellzahl (z.B. bei Polycythaemia vera) oder Verminderung des Plasmavolumens (Thomas, 2012).

1.6.6 MCV

MCV ist die Abkürzung für Mean Corpuscular Volume und ist ein Indikator der Zellgröße aller Erythrozyten.

Erniedrigte Werte finden sich bei Eisen- und Vitamin B6-Mangel sowie bei Thalassämien.

Erhöht bei chronischer Lebererkrankung, nach einer Blutung (regenerativ), Alkoholismus, Vitamin B12- oder Folsäuremangel und malignen Erkrankung (Thomas, 2012; Lee, 2013).

1.6.7 MCH

MCH ist die Abkürzung für Mean Corpuscular Hemoglobin und ist bei der Mehrzahl der Anämien mit dem MCV korreliert.

Erniedrigte Werte zeigen eine Verminderung des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten an und sind typisch für Eisen-, Kupfer- und Vitamin B6-Mangel.

Eine Erhöhung der Werte findet sich bei Folsäure- und Vitamin B12-Mangel sowie bei der Regulation einer Eisenmangelanämie (Thomas, 2012; Lee, 2013).

1.6.8 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Die Gamma-Glutamyltransferase ist eine Peptidase, die den Transfer von Aminosäuren von einem Peptid zu einem anderen durchführt und somit als Aminosäuretransferase wirkt. Die im Blut messbare GGT-Aktivität entstammt primär der Leber und das Enzym ist im Serum bei nahezu allen Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie beim chronischen Konsum größerer Mengen Alkohol erhöht (Thomas, 2012).

Generell ist die GGT aber recht unspezifisch. Man findet sie in der Leber, den Nieren, Pankreas, Milz, Herz, Gehirn und den Samenbläschen. Erhöhungen findet man demzufolge bei Erkrankungen des Pankreas, bei Myokardinfarkt, bei schweren Ausprägungen von COPD, beim systemischen Lupus erythematodes, bei Hyperthyreose, bei gewissen Karzinomen, bei der rheumatoiden Arthritis und auch beim Diabetes (Lee, 2013).

Diese Unspezifität der GGT zeigt die Möglichkeit einer ubiquitär vorhandenen Entzündung auf, macht aber gleichzeitig eine genaue Lokalisation einer möglicherweise vorhandenen Entzündung sehr schwierig.

1.6.9 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Nach neuer Nomenklatur auch Alanin-Aminotransferase (ALT) genannt. Sie ist im Zytosol der Zellen lokalisiert, wird hauptsächlich in Leber und Nieren gefunden, zum geringen Anteil auch in Herz- und Skelettmuskeln. Die Hauptmenge befindet sich in der Leber und ein Aktivitätsanstieg im Serum ist ein relativ spezifischer Marker für Lebererkrankungen (Thomas, 2012).

1.6.10 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Nach neuer Nomenklatur auch Aspartat-Aminotransferase (AST) genannt. Sie ist im Zytosol und den Mitochondrien lokalisiert. Sie ist nicht nur in Hepatozyten, sondern auch im Herzmuskel, Skelettmuskeln, Nieren, Gehirn, Lungen, aber auch Erythrozyten vorhanden.

Erhöhungen findet man bei Erkrankungen der Muskeln, aber auch bei starkem Training, Myokardinfarkt, Niereninfarkt oder Nierenversagen, bei Hirntrauma, bei Hirninfarkt, Hämolyse, Lungenembolie, nekrotischen Tumoren, Verbrennungen oder auch bei Glutenunverträglichkeit (Lee, 2013).

Dient als Ergänzung bei Abklärung von Lebererkrankungen und zur prognostischen Beurteilung von Herzmuskelschäden bei Myokardinfarkten (Thomas, 2012).

1.6.11 Blutglucose (nüchtern)

Glucose ist der Energielieferant für die meisten zellulären Funktionen und ist somit lebenswichtig. Es wird in der Leber in Form von Glykogen gespeichert (Glykogenese) und wird im Fettgewebe zu Fett und Triglyceriden umgewandelt (Lipogenese). Diese anabolen Prozesse werden vom Insulin bewerkstelligt. Es wird produziert, gespeichert und freigesetzt aus den Beta-Zellen des Pankreas. Insulin übt im Wesentlichen Einfluss auf Leber, Skelettmuskeln und Fettgewebe aus (Lee, 2013).

1.6.12 Gesamtcholesterin

Cholesterin ist ein essenzieller Bestandteil von Zellmembranen und ist eine Vorstufe bei der Synthese der Steroidhormone und Gallensäuren. Es wird entweder aus der Nahrung bezogen oder in Leber

und Darm synthetisiert. Nur ca. 40 % des Nahrungscholesterins werden resorbiert. Nahrungscholesterin trägt nur wenig zur Höhe im Serum bei. Ungefähr 90 % des Serumcholesterins werden synthetisiert (Lee, 2013).

Einmal aufgebaut kann das Cholesterin nicht mehr abgebaut werden. Daher ist es erforderlich, peripher synthetisiertes Cholesterin zur Leber zu transportieren, wo es in Gallensäuren umgewandelt wird, die dann ausgeschieden werden. Cholesterin wird im Plasma wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der Hauptteil von Cholesterin wird in den LDL, der Rest in den HDL transportiert.

Das Gesamtcholesterin dient als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, die sich in 25 Jahren oder später ereignen können (Lee, 2013). Generell besteht Einigkeit, dass die KHK selten bei Cholesterinwerten unter 160 mg vorkommt und dass mit 190 mg ein Schwellenwert erreicht wird, jenseits dessen das Krankheitsrisiko mäßig und ab 250 mg stark ansteigt (Thomas, 2012).

1.6.13 LDL (Low Density Lipoprotein)

LDL machen 60-70 % des Gesamtcholesterins aus. LDL-Partikel tragen wesentlich zur Bildung atherosklerotischer Plaques bei. Es gibt eine starke Korrelation zwischen der Hyperlipidämie und der Entwicklung von Atherosklerose. Folgen können Herzinfarkt, KHK, Schlaganfall und pAVK sein.

Optimale LDL Level sind unter 100 mg/dl, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sogar unter 70 mg/dl (Lee, 2013).

1.6.14 HDL (High Density Lipoprotein)

Nur ungefähr ein Viertel des Cholesterins im Serum wird in HDL transportiert. Eine Reihe von Studien hat die inverse Beziehung zwischen HDL und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen dokumentiert. Seine Werte werden durch Rauchen, Bewegung, Hormone, Geschlecht und Alter beeinflusst (Thomas, 2012).

Niedrige Serumswerte sind mit einem erhöhten Risiko für KHK assoziiert, während hohe Werte kardioprotektive Effekte haben, unabhängig von LDL-Erhöhungen (Lee, 2013).

1.6.15 Triglyceride

Triglyceride sind die Hauptenergieserven des Menschen. Sie können entweder in der Leber synthetisiert werden oder aber aus der Nahrung absorbiert werden. Sie erscheinen im Plasma 2 h nach einem Essen und erreichen ihr Maximum nach 4-6 h und bleiben im Blut bis zu 14 h anwesend. Sehr hohe Werte sind ein unabhängiger Risikofaktor für KHK. Patienten mit hohen Triglyceridwerten leiden am metabolischen Syndrom. Ebenso wie LDL sind auch Triglyceride an der Atherogenese beteiligt (Lee, 2013).

Triglyceride sind in VLDL (Very Low Density Lipoproteins) enthalten und machen in dieser Form 10-15 % des Gesamtcholesterins aus. Eine Konzentration über 200 mg sollte überprüft werden. Die Hypertriglyceridämie Typ IV ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters und geht häufig mit Diabetes mellitus, Insulinresistenz und Adipositas einher. Die Triglyceridwerte liegen dabei in der Regel bei 200 - 500 mg/dl (Thomas, 2012).

1.7 Arbeitsbezogenes Verhaltens- und Erlebensmuster (AVEM)

Der AVEM ist ein Testtool zur Beurteilung, aber auch Therapie, sowie ein Hilfsmittel bei Rehabilitation von arbeitenden Menschen. Damit soll das Ausmaß erkannt werden, inwieweit die betroffene Person von ihrer Arbeit beeinflusst wird und ob diese Entwicklung für ihre seelische Integrität bedrohliche Ausmaße annimmt.

Dabei steht Arbeit stellvertretend für diverse Tätigkeiten, die ein Individuum regelmäßig und nach einem bestimmten Muster versieht. So können neben berufstätigen Menschen auch Schüler, Studenten, aber auch Sportler oder auch Soldaten mit dem AVEM danach beurteilt werden, ob sie durch ihre Tätigkeit belastet oder überlastet werden und ob sie nach Beendigung dieser Tätigkeit abschalten und sich erholen können.

1.7.1 Allgemeines zum AVEM

Der AVEM ist ein Fragebogen gestütztes Testverfahren, mit dem man Menschen mit Hilfe von 66 Fragen in seiner Langform und 44 Fragen in der Kurzform in insgesamt vier Persönlichkeitsmuster einteilen kann. Damit lassen sich insgesamt 11 Dimensionen persönlichen Erlebens der Arbeit und dem emotionalen Umgang mit dieser herleiten.

Die Fragen haben die Form einer Aussage, die vom eigenen Standpunkt ausgehend bewertet werden soll. Dabei kann man fünf Punkte vergeben, mit denen vollkommene Zustimmung (trifft vollkommen zu) bis absolute Ablehnung (trifft auf keinen Fall zu) zur gegebenen Aussage signalisiert werden kann.

Die Aussagen lassen sich auf 11 Dimensionen verteilen, die zu drei Merkmalsbereichen gehören. Dabei werden die Punktwerte aus

den Bewertungen der Aussagen so verrechnet, dass sich eine Wertigkeit der Ausprägung der jeweiligen Dimension von 1 (nicht ausgeprägt) bis 9 (ganz stark ausgeprägt) ergibt.

Werden diese 11 Dimensionen in einem Raster mit jeweils 9 Wertigkeiten eingetragen, ergibt sich beim Verbinden der sich daraus ergebenden Punkte ein bestimmtes Muster, das für eine spezifische Persönlichkeitsstruktur steht. Insgesamt lassen sich so vier Persönlichkeitsmuster identifizieren.

Jedes dieser Muster bezeichnet einen Charaktertyp und zeigt auf, wie er seine Arbeit und die damit gestellten Aufgaben erlebt, wie seine Einstellung dazu ist und ob er die Arbeit mit Spaß verbinden kann oder er sie eher als Belastung empfindet.

Je nach Typ zeigt sich, ob und wie man intervenieren muss, um sich anbahnende psychische Erkrankungen abzuwenden oder bereits aufgetretene zu therapieren.

1.7.2 Aufbau des AVEM

66 Aussagen sollen vom eigenen Standpunkt aus bewertet werden. Dabei gibt man an, inwieweit man sich mit diesen identifizieren kann oder inwieweit diese mit dem eigenen Standpunkt übereinstimmen. Diese Aussagen lassen sich auf insgesamt 11 Dimensionen des persönlichen Erlebens der Arbeit, den damit verbundenen Emotionen und daraus resultierenden Verhaltens verteilen. Diese 11 Dimensionen kann man zu drei inhaltlichen Merkmalsbereichen zusammenfassen, dem beruflichen Engagement, der Widerstandskraft gegenüber den beruflichen Belastungen und den Emotionen, die den beruflichen Alltag begleiten.

Dimensionen	Merkmalsbereiche
<div>1. Subjektive Bedeutsamkeit der Arbeit</div> <div>2. Beruflicher Ehrgeiz</div> <div>3. Verausgabungsbereitschaft</div> <div>4. Perfektionsstreben</div> <div>5. Distanzierungsfähigkeit</div>	<div>Arbeitsengagement</div>
<div>6. Resignationstendenz bei Misserfolgen</div> <div>7. Offensive Problembewältigung</div> <div>8. Innere Ruhe und Ausgeglichenheit</div>	<div>Persönliche Widerstandsfähigkeit und Bewältigung von Belastungen</div>
<div>9. Erfolgserleben im Beruf</div> <div>10. Lebenszufriedenheit</div> <div>11. Erleben Sozialer Unterstützung</div>	<div>Lebensgefühl, Gesundheitsaspekte</div>

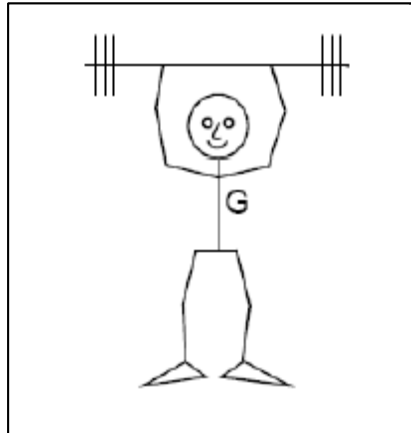
Tab. 3: Inhaltlicher Aufbau des AVEM

1.7.3 Mustertypen

Es ergeben sich so vier Muster arbeitsbezogenen Verhaltens und Erlebens (vgl. Schaarschmidt, 2006), Zeichnungen aus Schaarschmidt, 2006:

Muster G

Steht für Gesundheit und zeigt eine positive Beziehung zur Arbeit auf. Die Arbeit wird nicht als Bedrohung wahrgenommen. Diese Einstellung ist gesundheitsförderlich und somit wünschenswert. Es finden sich hohe Werte bzgl. des Arbeitsengagements, besonders der beruflichen Ehrgeiz nimmt bei diesem Typus einen hohen Stellenwert ein.



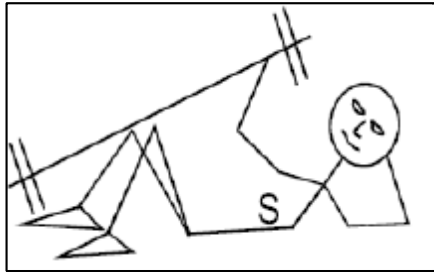
Diese Menschen engagieren sich in der Arbeit stark, sind ehrgeizig und entwickeln dabei ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Verausgabung und Perfektionismus, das keinesfalls übertrieben wirkt. Dabei bleibt ihre Distanzierungsfähigkeit erhalten.

Dieser Trend setzt sich in der Widerstandskraft gegenüber Belastungen fort, so ist der einzig niedrige Wert bei der Resignationstendenz bei aufgetretenen Misserfolgen zu finden.

Von Misserfolgen im Beruf lassen sie sich nicht entmutigen, sie gehen Probleme direkt an und sind ausgeglichen. Aus Erfolgen schöpfen sie Kraft, sind zufrieden mit ihrem Leben und der sozialen Unterstützung, die sie erfahren.

Muster S

Bei diesem Muster steht die Schonung gegenüber der Arbeit im Vordergrund. Personen aus dieser Gruppe messen der Bedeutung der Arbeit einen geringen Stellenwert bei. Sie besitzen nur geringen beruflichen Ehrgeiz, sind nicht bereit, sich zu verausgaben und auch Perfektion liegt ihnen fern.

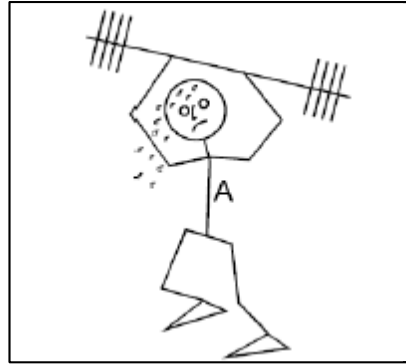


Trotzdem ist die Tendenz dieser Menschen zur Resignation eher gering. Sie besitzen einen hohen Grad an innerer Ruhe und Ausgeglichenheit und sind somit widerstandsfähig gegenüber beruflichen Belastungen.

Mit dem Leben sind sie relativ zufrieden, trotz nur niedrigem Erfolgserleben im Beruf und durchschnittlicher sozialer Unterstützung.

Risikomuster A

Vorherrschendes Merkmal ist hier das überhöhte Engagement in der Arbeit. Menschen mit diesem Profil nehmen die Arbeit sehr wichtig, sind in hohem Maße bereit, sich im Beruf zu verausgaben und streben dabei nach Perfektion. Aber sie sind kaum in der Lage, abzuschalten und eine Distanz zwischen Beruf und Privatleben zu schaffen, was potentielle Gefahren für ihre Gesundheit birgt.



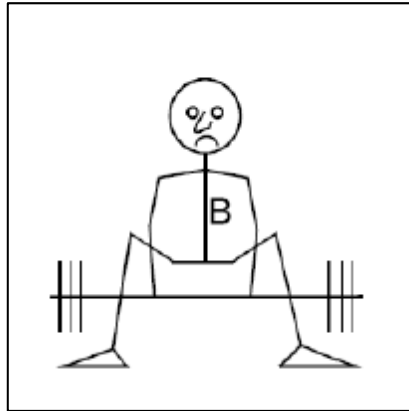
Zwar sind sie in der Lage, Erfolge im Beruf als solche zu erleben, aber da sie nur eine geringe Widerstandsfähigkeit gegenüber beruflichen Belastungen und ausgeprägte Neigung zur Resignation aufweisen, sind damit innere Unruhe und Unausgeglichenheit verbunden.

Das alles führt zu Unzufriedenheit im Leben und dem Gefühl, dass es an sozialer Unterstützung mangelt.

Dieses Persönlichkeitsmuster birgt für Betroffene die Gefahr, sowohl psychische wie auch organische Erkrankungen zu entwickeln.

Risikomuster B

Personen mit diesem Profil messen der Arbeit nur eine geringe Bedeutung bei, ihr beruflicher Ehrgeiz ist nur gering ausgeprägt, ihre Bereitschaft sich einzubringen ist nur durchschnittlich. Dennoch ist die Fähigkeit, sich von beruflichen Problemen zu distanzieren nur schwach ausgebildet.



Die Auseinandersetzung mit Problemen fällt schwer, die Neigung zur Resignation hingegen ist hoch. Die Folge sind innere Unruhe und Unausgeglichenheit im gleichen Ausmaß wie bei Risikomuster A.

Die Unfähigkeit, Erfolge im Beruf zu erleben, bringt eine generelle Unzufriedenheit mit dem Leben mit sich. Das Fehlen sozialer Unterstützung wird in ähnlichem Ausmaß wie in Risikomuster A beklagt.

Das vorherrschende Bild sind Resignation, Motivationseinschränkung, herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegenüber Belastungen und negative Emotionen.

2. Fragestellung

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Burnout-Syndrom und Entzündungswerten betroffener Patienten?
2. Ist das Burnout-Syndrom in Wirklichkeit eine verkappte Entzündung?

Zur Lösung dieser beiden zentralen Fragen müssen weitere, dazugehörige Teilfragen gestellt und beantwortet werden:

- Gibt es eine Beziehung zwischen AVEM und Entzündungswerten?
- In wieweit lässt sich ein Zusammenhang zwischen den einzelnen AVEM-Mustern und der Höhe der einzelnen Entzündungsparametern erkennen?
- Welche Parameter sollten zur Beantwortung dieser Frage gewählt werden?

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs beträgt 46 Jahre und umfasst alle Berufsgruppen sowie Schüler ab 18 Jahren. Patienten, die das Rentenalter erreicht hatten, wurden nicht mehr berücksichtigt.

Die Ergebnisse der einzelnen Blutabnahmen sowie die Werte der abgenommenen Parameter wurden im klinikeigenen Laborinformationssystem gespeichert. Diese Daten wurden in ein von Excel lesbares Format exportiert.

Die weitere Bearbeitung der Datensätze, ihre Aufbereitung und Ordnung erfolgte in Excel 2013, die statistische Auswertung wurde in SPSS 21 vorgenommen.

3.2 Probandenauswahl

Das in dieser Doktorarbeit untersuchte Patientenkollektiv rekrutiert sich aus Menschen, die einen langen Leidensweg hinter sich haben. Diese Personen entstammen Berufen, die eine soziale Verantwortung in sich tragen. Die überwiegende Mehrheit sind Lehrer. Die Betroffenen sind seit Jahren teils enormen Stress ausgesetzt und nicht mehr in der Lage, ihn adäquat zu kompensieren. Viele nehmen teilweise seit Jahren psychotherapeutisch unterstützende Medikamente ein. Die meisten von Ihnen entwickeln im Laufe ihres Berufslebens psychosomatische Störungen. Während bei Vielen das organische Korrelat dazu fehlt, finden sich bei einigen Personen manifeste, nachweisbare, teils schwere Erkrankungen.

Nach Aufnahme in die Klinik wird eine Blutabnahme vorgenommen und der Patient füllt einen AVEM-Fragebogen aus. Insgesamt handelt es sich um 8251 Patienten, die den AVEM ausgefüllt hatten.

In dieser Arbeit wurden Werte analysiert, die über einen Zeitraum von mehreren Jahren gewonnen wurden. Dazu wurden retrospektiv Patientendaten aus den Datenbanken der Heiligenfeld-Kliniken nach Blutparametern untersucht, die entzündliche Veränderungen im peripheren Blutbild aufzeigen können. Aus ökonomischen Gründen wurden die Analysen nicht immer im gleichen Labor durchgeführt, so dass unterschiedliche Messmethoden zum Einsatz kamen und somit auch unterschiedliche Referenzwerte vorlagen. Daher wurden Patienten-Populationen ausgewählt, deren Werte alle mit den gleichen Labormethoden gewonnen wurden und somit untereinander vergleichbar sind.

Allen Patienten gemeinsam ist die Verwendung des AVEM-Fragebogens, mit dem eine Unterteilung nach Gefährdungsmustern für Burnout vorgenommen wurde.

Bei dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten der psychosomatischen bzw. psychotherapeutischen Kliniken berücksichtigt. Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, wurde primär versucht, Patienten mit manifesten organischen Erkrankungen aus der Studie zu entfernen. So wurde auf alle Patienten, die in anderen Kliniken zusätzlich behandelt wurden, verzichtet. Dass ein gewisser Prozentsatz an Werten trotzdem von Patienten mit noch nicht diagnostizierten organischen Erkrankungen mit in die Untersuchung eingeflossen ist, kann nicht ausgeschlossen werden und muss bei Beantwortung der eigentlichen Fragestellung mitdiskutiert werden.

3.3 Statistik

Die absoluten Häufigkeiten von Kombinationen bestimmter Merkmalsausprägungen in den jeweiligen Parametern wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt.

Zur Ermittlung der Minimal- bzw. Maximalwerte der einzelnen Parameter wurde jeweils eine univariate Datenanalyse durchgeführt.

Zur Untersuchung, ob sich die einzelnen pathologisch veränderten Werte hinsichtlich der Gruppen signifikant unterscheiden, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Da die Voraussetzung für eine ANOVA u.a. eine Normalverteilung der Stichproben sowie ihre Homogenität ist, wurden vor Durchführung der Varianzanalyse zunächst ihre Bedingungen geprüft.

Dabei erfolgte die Prüfung der pathologisch veränderten Werte auf Normalverteilung durch den nichtparametrischen Kolmogorov-Smirnov-Test.

Die Homogenität der Varianzen wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft.

Wurden beide Bedingungen erfüllt, so wurde die Varianzanalyse durchgeführt.

Kam es zu einer Verletzung der Bedingungen, so wurde alternativ der nichtparametrische H-Test nach Kruskal-Wallis ausgeführt. Dabei werden die Meßwerte in Rangplätze umgerechnet und die Rangreihe bestimmt.

Bei Signifikanz von Varianzanalyse oder H-Test wurde ein Post-hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt, um die Unterschiede der Mustertypen genauer differenzieren zu können.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Aussagen, die eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ aufwiesen, wurden als signifikant betrachtet, solche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ als hoch signifikant und solche, mit $p \leq 0,001$ als höchst signifikant.

Die Ergebnisse der Mittelwertsvergleiche der Minimal- bzw. Maximalwerte wurden grafisch im Balkendiagramm sichtbar gemacht.

Der jeweils angewandte Test zur statistischen Berechnung ist angegeben.

3.4 Verwendete Blutparameter

Die Analyse umfasst die Anzahl der Werte, die über dem oberen bzw. unter dem unteren Referenzgrenzwert liegen. Zusätzlich werden aber auch Werte berücksichtigt, die bis zu 10% unter dem oberen Referenzgrenzwert liegen, um auch solche Patienten zu erfassen, deren Entzündung laborchemisch zwar nicht auffällig ist, die aber dennoch vorhanden sein könnte.

Die Parameter wurden so gewählt, dass jeder Parameter für sich auf eine potentiell vorhandene Entzündung hinweisen kann. Diese Parameter sind unspezifisch. Es handelt sich dabei nicht um Entzündungsmarker, sondern um Parameter eines kleinen Blutbilds, ergänzt um Blutglucose und Lipidwerte. Jeder dieser Parameter kann bei einer entzündlichen Reaktion verändert sein.

Kombiniert mit den Mustertypen des AVEM eröffnet sich die Möglichkeit, einen Zusammenhang von Mustertyp und einer eventuell vorhandenen Entzündung zu erkennen. Je mehr Parameter eine Veränderung mit einem bestimmten Mustertyp erkennen lassen, desto unwahrscheinlicher wird eine Fehlinterpretation und wahrscheinlicher ein Zusammenhang von Burnout und Entzündung.

Die Spezifität der Parameter liegt im Detail, so ist jeder der Parameter bei einer anderen Art Entzündung verändert, manche bei systemischen und manche bei organischen.

Wenn einzelne Parameter verändert sind, so kann das hinweisend auf eine Entzündung sein, muss es aber nicht. Wenn aber alle diese Parameter pathologische Veränderungen im Sinne eines entzündlichen Prozesses aufweisen, so ist die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer systemischen, chronischen Entzündung sehr hoch.

Insgesamt wurden 15 unterschiedliche Parameter gewählt, die sich auf 6 verschiedene Gruppen verteilen. Die Mitglieder jeder Gruppe hängen sinngemäß zusammen, sind aber voneinander unabhängig. Jeder Parameter kann für sich alleine von der Norm abweichen und für spezifische Erkrankungen kodieren, sie können aber auch alle zusammen verändert sein.

Je mehr Parameter reaktiv verändert sind, desto wahrscheinlicher wird die Vermutung einer vorhandenen entzündlichen Veränderung.

Gruppen mit ihren Parametern:

- Gruppe 1 (Leukozyten & Thrombozyten)
- Gruppe 2 (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)
- Gruppe 3 (MCV & MCH)
- Gruppe 4 (GGT, GPT, GOT)
- Gruppe 5 (Nüchternblutzucker)
- Gruppe 6 (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)

Parameter	Anzahl n	Einheit	Referenzwerte	Untersuchungs- material
Leukozyten	3014	/mm ³	4.000 – 10.000	EDTA
Thrombozyten	2990	x 10 ³ /μl	150 - 400	EDTA
Erythrozyten	1422	x 10 ⁶ /μl	4,5 – 6	EDTA
Hämoglobin	1410	g/dl	14 - 18	EDTA
Hämatokrit	1417	%	42 - 50	EDTA
MCV	4434	fl	82 - 96	EDTA
MCH	4436	pg	27 - 33	EDTA
GGT	1415	U/l	0 - 66	Serum
GPT	1418	U/l	0 - 45	Serum
GOT	1416	U/l	0 - 35	Serum
Blutzucker (nüchtern)	3837	mg/dl	60 - 100	Serum
Gesamtcholesterin	3161	mg/dl	200 - 240	Serum
LDL	3163	mg/dl	< 160	Serum
HDL	3162	mg/dl	> 40	Serum
Triglyceride	3162	mg/dl	< 170	Serum

Tab. 4 – verwendete Parameter

Bei den Referenzwerten handelt es sich um vom Labor vorgegebene Werte.

4. Ergebnisse

AVEM_Gesamt				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Typ G	286	3,5	3,5
	Typ S	499	6,0	9,5
	Typ A	2160	26,2	35,7
	Typ B	5306	64,3	100,0
	Gesamt	8251	100,0	100,0

Tab. 5 - Verteilung aller AVEM-Patienten nach Mustertypen

4.1 Gruppe 1 (Leukozyten & Thrombozyten)

4.1.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabw	Min	Max	Median
Leukozyten	3014	6905,74	1733,341	2500	15900	6700,00
TBZ_Werte	2990	288,06	67,804	72	699	280,00

Tab. 6 – Statistik der Leukozyten- und Thrombozytenwerte

Es liegen insgesamt 3014 Leukozytenwerte und 2990 Thrombozytenwerte vor. Die Verteilungen werden weiter untersucht.

4.1.2 Kreuztabellen

a) Leukozyten

		Leukozytenwerte-Verteilung			Gesamt
		im Rahmen bis 9.000	hochnormal 9.100- 10.000	überhöht >10.000	
AVEM-Muster	Typ G	99	7	4	110
	Typ S	101	13	4	118
	Typ A	652	37	37	726
	Typ B	1840	125	95	2060
Gesamt		2692	182	140	3014

Tab. 7 – Verteilung der Leukozytenwerte nach Mustertypen

Im Rahmen des Minimal- Maximalwertgruppenvergleiche wurden insgesamt 11 Patientenleukozytenwerte (hochnormal und überhöht) aus der Gruppe der Typ G Patienten herangezogen.

b) Thrombozyten

		Thrombozytenwerte-Verteilung				Gesamt
		erniedrigt >140	im Rahmen 140-350	hochnormal 351-400	überhöht >400	
AVEM-Muster	Typ G	1	85	12	10	108
	Typ S	0	105	9	3	117
	Typ A	9	602	68	42	721
	Typ B	14	1694	208	128	2044
Gesamt		24	2486	297	183	2990

Tab. 8 - Verteilung der Thrombozytenwerte nach Mustertypen

Als Stichprobenumfang der Thrombozyten wurden analog zur Gewinnung der Leukozytenwerte oben hier insgesamt 12 Laborwerte (hochnormal und überhöht) der Patienten der Gruppe mit dem Typ S herangezogen.

4.1.3 Explorative Datenanalyse

	Leukozyten [/ mm ³]		Thrombozyten [x 10 ³ /μl]	
	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	3900	14400	131	500
	4300	12400	180	446
	4400	11200	183	442
	4400	10500	196	435
	4500	9900	205	430
Typ S	4200	12800	156	501
	4200	11600	173	423
	4300	11300	179	408
	4700	11000	186	388
	4800	10000	201	387
Typ A	2700	15100	85	616
	2700	13800	110	570
	3000	13400	114	546
	3000	12800	140	541
	3400	12300	140	528
Typ B	2500	15900	72	699
	2500	15500	76	670
	2700	14700	108	638
	2800	14100	125	628
	3100	13900	126	604

Tab. 9 – Minimal- und Maximalwerte von Leukozyten und Thrombozyten

Bis auf einen Ausreißer in Typ G finden sich die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B, wobei in der Gruppe des Typs B mehr Werte oberhalb 14.000 Leukozyten zu finden sind.

Vergleichbares findet sich bei den Thrombozytenwerten, bei denen die Mustertypen A und B sich von den Mustertypen G und S abheben. Auch hier finden sich beim Mustertyp B die höchsten als pathologisch einzuordnenden Werte.

4.1.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

a) Leukozyten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	11	10418,18	1670,819	503,771	9295,71	11540,65	9100	14400
Typ S	11	10454,55	1066,174	321,464	9738,28	11170,81	9500	12800
Typ A	11	12645,45	1056,753	318,623	11935,52	13355,39	11600	15100
Typ B	11	14127,27	870,736	262,537	13542,30	14712,24	13300	15900
Gesamt	44	11911,36	1963,885	296,067	11314,29	12508,44	9100	15900

Tab. 10 – Statistik pathologisch erhöhter Leukozytenwerte

Bei den Leukozyten finden sich - festgemacht am Mittelwert - die deutlich höchsten Werte in der Gruppe, die dem Typ B zuzuordnen ist.

b) Thrombozyten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	12	425,83	30,012	8,664	406,76	444,90	386	500
Typ S	12	387,58	41,491	11,978	361,22	413,95	355	501
Typ A	12	521,92	41,719	12,043	495,41	548,42	478	616
Typ B	12	587,67	60,659	17,511	549,13	626,21	526	699
Gesamt	48	480,75	90,662	13,086	454,42	507,08	355	699

Tab. 11 - Statistik pathologisch erhöhter Thrombozytenwerte

Bei den Thrombozyten findet sich in der Gruppe des Typs S der niedrigste Mittelwert, bei der Gruppe des Typ B der höchste.

4.1.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

		LeukosMax	ThrombosMax
N		44	48
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	11911,36	480,75
	Stdabw	1963,885	90,662
Extremste Differenzen	Absolut	,153	,110
	Positiv	,153	,110
	Negativ	-,101	-,083
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,015	,760
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,255	,610

Tab. 12 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Maximalwerte von Leukozyten und Thrombozyten

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der Leukozyten- wie auch Thrombozytenwerte nicht widerlegt werden. Die gefundenen Unterschiede sind nicht signifikant ($p = >0,05$). Somit besteht bei den Maximalwerten beider Parameter eine Normalverteilung.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
LeukosMax	1,269	3	40	,298
ThrombosMax	3,339	3	44	,028

Tab. 13 – Levene-Test für Maximalwerte der Leukozyten und Thrombozyten

Die Ergebnisse der Levene-Tests können ebenfalls zur Bestätigung der Annahme einer Homogenität der Varianzen bei den Maximalwerten der Leukozyten herangezogen werden. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = >0,05$). Somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen homogen.

Bei den Maximalwerten der Thrombozyten hingegen erlaubt das Ergebnis des Levene-Tests eine Ablehnung der Annahme einer Homogenität der Varianzen. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$); somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen heterogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die Leukozytenwerte können einer einfaktoriellen Varianzanalyse zugeführt werden.

Die Thrombozytenwerte müssen einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis unterzogen werden.

4.1.6 ANOVA oder H-Test

a) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrat-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	107811590,909	3	35937196,970	24,770	,000
Innerhalb der Gruppen	58032727,273	40	1450818,182		
Gesamt	165844318,182	43			

Tab. 14 – ANOVA für Maximalwerte der Leukozyten

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypen G bis B bezüglich ihrer Leukozytenwerte.

b) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge				Statistik für Test a,b	
AVEM		N	Mittlerer Rang		Hochwerte
Hochwerte	Typ G	12	16,96	Chi-Quadrat	37,236
	Typ S	12	8,83	df	3
	Typ A	12	31,83	Asymptotische Signifikanz	,000
	Typ B	12	40,38	a. Kruskal-Wallis-Test b. Gruppenvariable: AVEM	
	Gesamt	48			

Tab. 15 – Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte der Thrombozyten

Die Thrombozytenwerte werden abhängig von ihrer Höhe in Ränge unterteilt. Dabei bekommt der niedrigste Wert den Rang 1, sodass kleine mittlere Ränge kleine Werte signalisieren. Typ S hat den niedrigsten mittleren Rangwert, Typ B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte der Thrombozyten.

4.1.7 Bonferroni - Mehrfachvergleiche

Um die Unterschiede, die sich in den vorhergehenden Analysen und Tests ergeben haben, besser differenzieren zu können, wird ein zusätzlicher, sog. Post-hoc-Test durchgeführt.

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass bei den **Leukozyten**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ A verglichen mit Typ B
- d) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ S

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur ergibt bei den **Thrombozyten**:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B

- Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) einen hoch signifikanten Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
- Typ A verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ S

4.1.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche

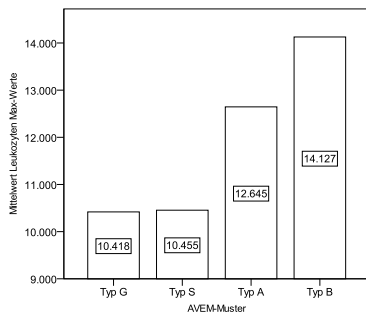


Abb. 1 – Mittelwerte Leukozyten

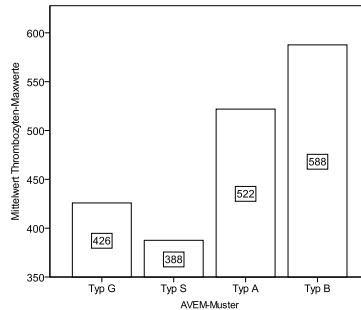


Abb. 2 – Mittelwerte Leukozyten

Bei den Leukozytenwerten finden sich die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B, während die Typgruppen G und S annähernd gleich sind.

Bei den Thrombozytenwerten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe S und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B.

4.2 Gruppe 2 (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)

4.2.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabw	Min	Max	Median
Ery-Werte	1422	4,7775	,33343	3,40	5,82	4,8000
HB-Werte	1410	15,109	,8966	10,6	18,0	15,100
Hkt-Werte	1417	44,040	2,5184	30,1	53,2	44,100

Tab. 16 - Statistik der Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte

Es liegen insgesamt 1422 Erythrozytenwerte, 1410 Hämoglobinwerte und 1417 Hämatokritwerte vor. Deren Minimal- und Maximalwertverteilungen wurden bezüglich der verschiedenen Mustertypen untersucht.

4.2.2 Kreuztabellen

a) Erythrozyten

		Erythrozytenwerte-Verteilung			Gesamt
		anämisch < 4,5	grenzwertig 4,5 - 4,65	normwertig 4,65 - 6,0	
AVEM-Muster	Typ G	9	6	24	39
	Typ S	21	22	67	110
	Typ A	100	51	275	426
	Typ B	157	128	562	847
Gesamt		287	207	928	1422

Tab. 17 - Verteilung der Erythrozytenwerte nach Mustertypen

b) Hämoglobin

		Hämoglobinwerte-Verteilung			Gesamt
		anämisch < 14,0	grenzwertig 14,0 - 14,8	normwertig 14,9 - 18,0	
AVEM-Muster	Typ G	4	10	24	38
	Typ S	11	32	66	109
	Typ A	51	115	257	423
	Typ B	89	219	532	840
Gesamt		155	376	879	1410

Tab. 18 - Verteilung der Hämoglobinwerte nach Mustertypen

c) Hämatokrit

		Hämatokritwerte-Verteilung				Gesamt
		anämisch <42	grenzwertig 42-43,5	normwertig 43,6-50,0	überhöht >50,0	
AVEM-Muster	Typ G	9	7	22	0	38
	Typ S	23	24	62	0	109
	Typ A	96	80	245	4	425
	Typ B	172	176	489	8	845
Gesamt		300	287	818	12	1417

Tab. 19 - Verteilung der Hämatokritwerte nach Mustertypen

Der Stichprobenumfang der Gruppe der Minimal- bzw. Maximalwerte umfasst bei den Erythrozytenwerten jeweils insgesamt 15, bei den Hämoglobinwerten 14 und bei den Hämatokritwerten 16 Patientenwerte (anämisch und grenzwertig) jeweils aus Typ G herangezogen.

4.2.3 Explorative Datenanalyse

	Erythrozyten [$\times 10^6/\mu\text{l}$]		Hämoglobin [g/dl]		Hämatokrit [%]	
	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	3,74	5,28	13,0	17,1	39,0	50,0
	4,29	5,20	13,6	16,6	40,0	47,7
	4,37	5,04	13,7	16,2	40,7	47,5
	4,40	5,00	14,0	16,2	40,9	47,4
	4,43	5,00	14,1	16,1	41,4	47,1
Typ S	4,09	5,55	13,3	17,2	38,3	49,1
	4,09	5,47	13,5	16,9	39,4	49,0
	4,16	5,39	13,7	16,7	40,4	48,8
	4,18	5,28	13,7	16,6	40,5	47,8
	4,20	5,25	13,7	16,6	40,6	47,8
Typ A	3,49	5,82	11,8	17,2	34,8	51,6
	3,84	5,64	12,7	17,2	36,5	51,0
	3,96	5,62	12,8	17,2	37,3	50,7
	3,99	5,54	13,0	17,1	37,4	50,4
	4,01	5,51	13,1	17,1	38,0	49,5
Typ B	3,40	5,80	10,6	18,0	30,1	53,2
	3,60	5,80	11,6	17,9	35,3	53,0
	3,76	5,79	11,9	17,8	36,3	52,4
	3,87	5,75	12,0	17,7	36,8	51,6
	3,88	5,69	12,3	17,7	37,1	51,2

Tab. 20 - Minimal- und Maximalwerte von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit

Bis auf einen Ausreißer in der Gruppe des G Typs finden sich die niedrigsten Minimalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B, wobei die Gruppe des Typs B mehr Werte unterhalb $3,9 \times 10^6/\mu\text{l}$ Erythrozyten aufweist.

Bei den Hämoglobinwerten weisen die Gruppen der Mustertypen A und B die niedrigeren Werte auf. Beim Mustertyp B finden sich die die niedrigsten – als pathologisch einzustufenden - Werte.

Auch die Hämatokritwerte der Gruppen der Mustertypen A und B sind auffallend niedrig mit einem Minimum beim Mustertyp B, die ebenfalls als pathologisch einzustufen sind.

4.2.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

a) Erythrozyten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	15	4,4413	,21639	,05587	4,3215	4,5612	3,74	4,63
Typ S	15	4,2493	,09669	,02497	4,1958	4,3029	4,09	4,39
Typ A	15	4,0140	,16873	,04356	3,9206	4,1074	3,49	4,17
Typ B	15	3,8740	,17162	,04431	3,7790	3,9690	3,40	4,04
Gesamt	60	4,1447	,27423	,03540	4,0738	4,2155	3,40	4,63

Tab. 21 - Statistik pathologisch erniedrigter Erythrozytenwerte

b) Hämoglobin

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	14	14,2714	,53698	,14351	13,9614	14,5815	13,00	14,80
Typ S	14	13,8786	,26941	,07200	13,7230	14,0341	13,30	14,20
Typ A	14	13,0571	,41457	,11080	12,8178	13,2965	11,80	13,40
Typ B	14	12,4643	,72601	,19403	12,0451	12,8835	10,60	13,20
Gesamt	56	13,4179	,86867	,11608	13,1852	13,6505	10,60	14,80

Tab. 22- Statistik pathologisch erniedrigter Hämoglobinwerte

c) Hämatokrit

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	16	41,938	1,3200	,3300	41,234	42,641	39,0	43,5
Typ S	16	40,700	,8230	,2058	40,261	41,139	38,3	41,5
Typ A	16	38,269	1,2333	,3083	37,612	38,926	34,8	39,3
Typ B	16	37,325	2,1745	,5436	36,166	38,484	30,1	38,8
Gesamt	64	39,558	2,3499	,2937	38,971	40,145	30,1	43,5

Tab. 23 - Statistik pathologisch erniedrigter Hämatokritwerte

Betrachtet man die Tabellen 21 bis 23 zur jeweiligen Verteilung sind sowohl bei den Erythrozyten als auch beim Hämoglobin und Hämatokrit die niedrigsten Mittelwerte immer bei der Gruppe des Typs B zu finden.

4.2.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

		ERY_MinW	HB_MinW	Hkt_MinW
N		60	56	64
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	4,1447	13,418	39,558
	Stdabw	,27423	,8687	2,3499
Extremste Differenzen	Absolut	,062	,083	,078
	Positiv	,062	,072	,075
	Negativ	-,058	-,083	-,078
Kolmogorov-Smirnov-Z		,483	,622	,621
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,974	,834	,835

Tab. 24 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Minimalwerte von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte nicht widerlegt werden. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = >0,05$). Somit besteht bei den Minimalwerten aller drei Parameter eine Normalverteilung.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
ERY_MinW	,418	3	56	,741
HB_MinW	3,526	3	52	,021
Hkt_MinW	1,777	3	60	,161

Tab. 25 - Levene-Test für Minimalwerte von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit

Mit dem Levene-Test wird die Annahme einer Homogenität der Varianzen bei den Minimalwerten der Erythrozyten bestätigt. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = >0,05$). Somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen homogen.

Bei den Minimalwerten von Hämoglobin hingegen zeigt der Levene-Test eine Verletzung der Annahme einer Homogenität der Varianzen. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$). Somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen heterogen.

Kein signifikanter Unterschied zeigt sich hinsichtlich der Homogenität der Varianzen der Hämatokrit-Minimalwerte ($p = >0,05$), die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen G bis B sind somit homogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die Verteilungen der Erythrozyten- und Hämatokritwerte erfüllen die notwendigen Bedingungen für eine einfaktoriellen Varianzanalyse, während die Hämoglobinwerte mittels einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis analysiert werden müssen.

4.2.6 ANOVA oder H-Test

a) ANOVA

	Quadrat- summe	df	Mittel der Quad- rate	F	Signifi- kanz
Zwischen den Gruppen	2,840	3	,947	33,182	,000
Innerhalb der Gruppen	1,597	56	,029		
Gesamt	4,437	59			

Tab. 26 - ANOVA für Minimalwerte der Erythrozyten

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer Erythrozytenwerte.

b) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge			Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM	N	Mittlerer Rang		HB_MinW
HB_MinW Typ G	14	45,21	Chi-Quadrat	41,632
Typ S	14	38,54	df	3
Typ A	14	20,14	Asymptotische Signifikanz	,000
Typ B	14	10,11		
Gesamt	56			

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: AVEM

Tab. 27 - Kruskal-Wallis-Test für Minimalwerte des Hämoglobins

In Bezug auf die Hämoglobinminimalwerte hat die Gruppe Typ G den höchsten mittleren Rangwert, die Gruppe Typ B den niedrigsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Minimalwerte von Hämoglobin.

c) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quad-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	217,834	3	72,611	33,502	,000
Innerhalb der Gruppen	130,042	60	2,167		
Gesamt	347,876	63			

Tab. 28 - ANOVA für Minimalwerte von Hämatokrit

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer Hämatokritwertverteilung.

4.2.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass bei den **Erythrozyten**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen hinsichtlich des Minimalwerts besteht und zwar bezüglich:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B

- Typ S verglichen mit Typ B
- b) ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts besteht bei:
- Typ S verglichen mit Typ A
- c) ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ S
- d) sowie kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts besteht bei:
- Typ A verglichen mit Typ B

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur ergibt für **Hämoglobin**:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) einen hoch signifikanten Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ S verglichen mit Typ A
- c) einen signifikanten Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ A verglichen mit Typ B

- d) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ S

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur für die **Hämatokritwerte** ergibt:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ S
 - Typ A verglichen mit Typ B

4.2.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche

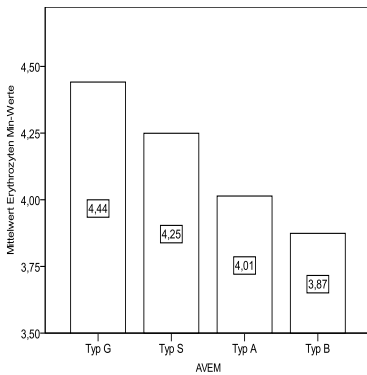


Abb. 3 - Erythrozytenmittelwerte

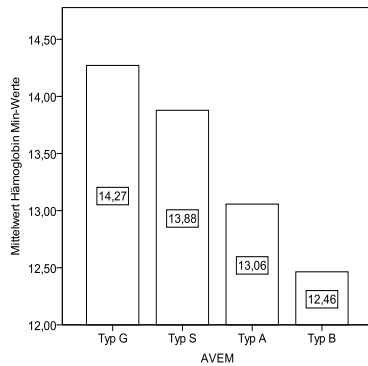


Abb. 4 - Hämoglobinmittelwerte

Bei den Erythrozyten- und Hämoglobinwerten finden sich die höchsten Mittelwerte bei der Typgruppe G und die niedrigsten bei der Typgruppe B.

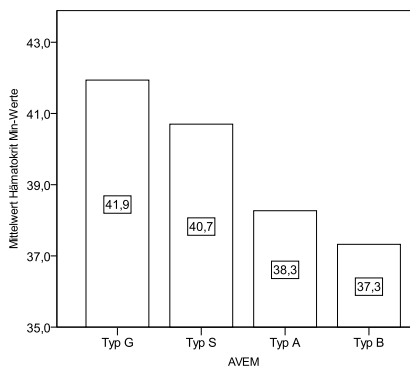


Abb. 5 - Hämatokritmittelwerte

Und auch bei den Hämatokritwerten sind die höchsten Mittelwerte bei der Typgruppe G und die niedrigsten bei der Typgruppe B zu finden.

4.3 Gruppe 3 (MCV und MCH)

4.3.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabw	Min	Max	Median
MCV_Werte	4434	91,741	4,6215	66,0	112,2	91,800
MCH_Werte	4436	31,311	1,7812	20,9	44,7	31,400

Tab. 29 - Statistik der MCV- und MCH-Werte

Es liegen insgesamt 4434 MCV-Werte und 4436 MCH-Werte vor; diese wurden auf Verteilungsbesonderheiten untersucht.

4.3.2 Kreuztabellen

a) MCV

		MCV-Werte-Verteilung					Gesamt
		anämisch <82	grenzwertig 82-84	normwertig 84-94	grenzwertig 94-96	erhöht >96	
AVEM-Muster	Typ G	2	5	90	23	24	144
	Typ S	6	7	187	48	52	300
	Typ A	25	24	817	149	202	1217
	Typ B	69	51	1880	348	425	2773
Gesamt		102	87	2974	568	703	4434

Tab. 30 - Verteilung der MCV-Werte nach Mustertypen

b) MCH

		MCH-Werte-Verteilung					Gesamt
		anämisch <26,9	grenzwertig 27,0-27,6	normwertig 27,7-32,4	grenzwertig 32,5-33,0	erhöht >33,0	
AVEM-Muster	Typ G	3	1	101	20	19	144
	Typ S	4	3	208	33	52	300
	Typ A	20	10	902	121	164	1217
	Typ B	58	21	2045	293	358	2775
Gesamt		85	35	3256	467	593	4436

Tab. 31 - Verteilung der MCH-Werte nach Mustertypen

Der Stichprobenumfang beträgt bei den MCV-Werten den beschriebenen Auswahlkriterien entsprechend insgesamt viermal 24 Patientenwerten; bei den MCH-Werten sind es insgesamt viermal 19 erhöhte Werte. Beide Male sind es Werte von Patienten der Gruppe Typ G.

4.3.3 Explorative Datenanalyse

	MCV [fl]		MCH [pg]	
	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	78,4	103,6	26,0	34,8
	81,7	101,2	26,4	34,8
	82,4	100,5	26,5	34,6
	82,8	99,8	27,4	34,5
	83,3	99,7	27,7	34,0
Typ S	76,4	103,6	24,6	35,8
	76,6	102,6	24,9	35,7
	79,7	102,4	26,5	34,9
	80,3	101,9	26,6	34,9
	80,3	101,4	27,1	34,8

Typ A	66,0	112,2	21,1	44,7
	75,7	111,9	24,1	38,4
	75,8	106,0	24,4	36,3
	76,5	105,6	24,5	36,2
	76,8	104,7	24,6	35,9
Typ B	67,4	110,5	20,9	41,8
	68,0	109,3	21,8	39,3
	68,6	109,1	22,1	37,6
	68,8	107,7	22,3	37,5
	69,0	107,5	22,4	37,5

Tab. 32 - Minimal- und Maximalwerte von MCV und MCH

Bei den MCV-Werten finden sich die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B, wobei sich in der Gruppe des Typs B insgesamt höhere Werte finden.

Auch bei den MCH-Werten unterscheiden sich die Mustertypen A und B merklich von den Mustertypen G und S. Insbesondere beim Mustertyp B fallen die höheren pathologisch veränderten Werte auf.

4.3.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

a) MCV

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	24	98,033	1,8948	,3868	97,233	98,833	96,1	103,6
Typ S	24	100,092	1,4416	,2943	99,483	100,700	98,3	103,6
Typ A	24	103,550	2,9002	,5920	102,325	104,775	101,5	112,2
Typ B	24	104,933	2,4124	,4924	103,915	105,952	102,5	110,5
Gesamt	96	101,652	3,5173	,3590	100,939	102,365	96,1	112,2

Tab. 33 - Statistik pathologisch erhöhter MCV-Werte

b) MCH

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	19	33,811	,5216	,1197	33,559	34,062	33,1	34,8
Typ S	19	34,574	,5152	,1182	34,325	34,822	34,0	35,8
Typ A	19	36,237	2,1805	,5002	35,186	37,288	35,0	44,7
Typ B	19	36,863	1,5089	,3462	36,136	37,590	35,6	41,8
Gesamt	76	35,371	1,8299	,2099	34,953	35,789	33,1	44,7

Tab. 34 - Statistik pathologisch erhöhter MCH-Werte

Betrachtet man die Tabellen 33 und 34 erkennt man sowohl bei MCV als auch bei MCH den jeweils höchsten Mittelwert beim Typ B.

4.3.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

		MCV_MaxW	MCH_MaxW
N		96	76
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	101,652	35,371
	Stdabw	3,5173	1,8299
Extremste Differenzen	Absolut	,093	,163
	Positiv	,093	,163
	Negativ	-,057	-,107
Kolmogorov-Smirnov-Z		,908	1,417
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,381	,036

Tab. 35 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Maximalwerte von MCV und MCH

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der MCV-Werte nicht widerlegt werden. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = > 0,05$). Somit besteht bei den Maximalwerten von MCV eine Normalverteilung.

Bei den MCH-Werten hingegen konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung widerlegt werden. Die Unterschiede sind signifikant ($p = <0,05$). Somit weisen die Maximalwerte von MCH keine Normalverteilung auf.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
MCV_Max	2,038	3	92	,114
MCH_Max	2,420	3	72	,073

Tab. 36 - Levene-Test für Maximalwerte von MCV und MCH

Der Levene-Test zeigt eine Bestätigung der Annahme einer Homogenität der Varianzen bei den Maximalwerten sowohl der MCV- als auch der MCH-Werte. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = >0,05$). Somit sind die Varianzen der Maximalwerte beider Parameter innerhalb der vier Mustertypen homogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die MCV-Werte können einer einfaktoriellen Varianzanalyse zugeführt werden.

Die MCH-Werte müssen einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis unterzogen werden.

4.3.6 ANOVA oder H-Test

a) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quad-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	717,575	3	239,192	48,080	,000
Innerhalb der Gruppen	457,685	92	4,975		
Gesamt	1175,260	95			

Tab. 37 - ANOVA für Maximalwerte von MCV

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer MCV-Werte.

b) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge			Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM	N	Mittlerer Rang		MCH_MaxW
MCH_MaxW Typ G	19	12,55	Chi-Quadrat	59,532
Typ S	19	27,71	df	3
Typ A	19	51,34	Asymptotische Signifikanz	,000
Typ B	19	62,39		
Gesamt	76			

a. Kruskal-Wallis-Test
b. Gruppenvariable: AVEM

Tab. 38 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte von MCH

In Bezug auf die Maximalwerte von MCH hat die Gruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Gruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte von MCH.

4.3.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass bei den **MCV**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ S
- c) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ A verglichen mit Typ B

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur für die **MCH** ergibt:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) einen hoch signifikanten Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ S
 - Typ A verglichen mit Typ B

4.3.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche

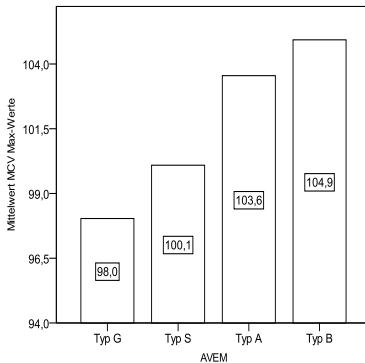


Abb. 7 – MCV-Mittelwerte

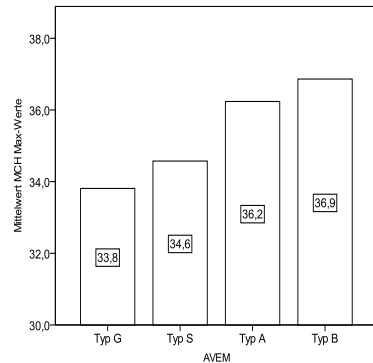


Abb. 8 – MCH-Mittelwerte

Bei den MCV-Werten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B.

Auch bei den MCH-Werten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B.

4.4 Gruppe 4 (GGT, GPT, GOT)

4.4.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabw	Min	Max	Median
GGT_Werte	1415	39,40	34,412	10	399	29,00
GPT_Werte	1418	34,07	21,949	4	266	28,00
GOT_Werte	1416	28,24	13,945	11	256	25,00

Tab. 39 - Statistik der GGT-, GPT- und GOT-Werte

Es liegen insgesamt 1415 GGT-Werte, 1418 GPT-Werte und 1416 GOT-Werte vor und auf Veränderungen untersucht. Die Verteilung ihrer Maximalwerte auf die verschiedenen Mustertypen wurde untersucht.

4.4.2 Kreuztabellen

a) GGT

		GGT-Werte-Verteilung			Gesamt
		normwertig 0-60	grenzwertig 61-66	überhöht >67	
AVEM-Muster	Typ G	34	0	4	38
	Typ S	92	5	12	109
	Typ A	367	10	49	426
	Typ B	740	14	88	842
Gesamt		1233	29	153	1415

Tab. 40 - Verteilung der GGT-Werte nach Mustertypen

b) GPT

		GPT-Werte-Verteilung			Gesamt
		normwertig 0-40	grenzwertig 41-45	überhöht >46	
AVEM-Muster	Typ G	32	1	5	38
	Typ S	85	5	19	109
	Typ A	315	30	82	427
	Typ B	647	42	155	844
Gesamt		1079	78	261	1418

Tab. 41 - Verteilung der GPT-Werte nach Mustertypen

c) GOT

		GOT-Werte-Verteilung			Gesamt
		normwertig 0-32	grenzwertig 33-35	überhöht >36	
AVEM-Muster	Typ G	30	2	6	38
	Typ S	91	2	16	109
	Typ A	334	18	74	426
	Typ B	665	58	120	843
Gesamt		1120	80	216	1416

Tab. 42 - Verteilung der GOT-Werte nach Mustertypen

Der Stichprobenumfang beträgt insgesamt jeweils viermal 12 Patientenwerte bei GGT, 19 bei GPT und 16 überhöhte Werte bei GOT. Diese wurden jeweils aus Typ S (überhöht) herangezogen.

4.4.3 Explorative Datenanalyse

	GGT [U/I]		GPT [U/I]		GOT [U/I]	
	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	11	158	17	64	19	76
	14	97	18	61	19	44
	15	89	18	59	19	44
	15	71	18	59	20	41
	16	53	19	52	20	38
Typ S	13	248	9	135	14	95
	13	150	9	90	14	70
	13	150	13	86	16	56
	14	139	14	85	16	49
	14	136	14	74	16	49
Typ A	11	399	9	213	12	256
	12	289	10	158	14	125
	12	256	10	138	14	96
	13	238	12	112	15	90
	13	231	12	111	15	85
Typ B	10	360	4	266	11	155
	11	273	4	234	11	153
	11	237	6	216	11	148
	11	236	10	162	13	144
	11	236	10	150	13	108

Tab. 43 - Minimal- und Maximalwerte von GGT, GPT und GOT

Bis auf je einen Ausreißer in den Gruppen der Typen G und S finden sich bei den GGT die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B. Auffallend ist hierbei, dass in der Gruppe des Typs A die insgesamt höheren Werte zu finden sind.

Bis auf einen Ausreißer in Typ S finden sich auch bei den GPT die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den

Mustertypen A und B. Im Gegensatz zu den GGT aber sind die höchsten pathologisch veränderten Werte im Mustertyp B vorzufinden.

Bei den GOT weisen die Mustertypen A und B die höheren Werte auf. Dabei fallen die insgesamt höheren Werte der Patientengruppe des Typs auf.

4.4.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

a) GGT

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	12	64,33	35,482	10,243	41,79	86,88	37	158
Typ S	12	132,00	43,325	12,507	104,47	159,53	71	248
Typ A	12	212,17	76,655	22,128	163,46	260,87	139	399
Typ B	12	216,33	56,564	16,329	180,39	252,27	171	360
Gesamt	48	156,21	82,978	11,977	132,11	180,30	37	399

Tab. 44 - Statistik pathologisch erhöhter GGT-Werte

b) GPT

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	19	42,05	11,088	2,544	36,71	47,40	30	64
Typ S	19	66,74	20,760	4,763	56,73	76,74	48	135
Typ A	19	109,00	30,872	7,083	94,12	123,88	86	213
Typ B	19	132,16	52,214	11,979	106,99	157,32	90	266
Gesamt	76	87,49	47,653	5,466	76,60	98,38	30	266

Tab. 45 - Statistik pathologisch erhöhter GPT-Werte

c) GOT

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	16	36,19	12,023	3,006	29,78	42,59	27	76
Typ S	16	47,38	15,577	3,894	39,07	55,68	36	95
Typ A	16	86,19	48,768	12,192	60,20	112,17	54	256
Typ B	16	96,44	35,946	8,987	77,28	115,59	57	155
Gesamt	64	66,55	40,229	5,029	56,50	76,60	27	256

Tab. 46 - Statistik pathologisch erhöhter GOT-Werte

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Tabellen 44 bis 46 erkennt man, dass in der Patientengruppe des Mustertyps B sowohl bei GGT als auch bei GPT und auch bei GOT die jeweils höchsten Werte zu finden sind.

4.4.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

		GGT_MaxW	GPT_MaxW	GOT_MaxW
N		48	76	64
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	156,21	87,49	66,55
	Stdabw	82,978	47,653	40,229
Extremste Differenzen	Absolut	,116	,159	,163
	Positiv	,116	,159	,149
	Negativ	-,075	-,114	-,163
Kolmogorov-Smirnov-Z		,806	1,384	1,302
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,534	,043	,067

Tab. 47 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Maximalwerte von GGT, GPT und GOT

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der GGT- sowie der GOT-Werte nicht widerlegt werden. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = >0,05$). Somit besteht bei den Maximalwerten beider Parameter eine Normalverteilung.

Bei den GPT-Werten hingegen konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung widerlegt werden. Die Unterschiede sind signifikant ($p = < 0,05$). Somit weisen die Maximalwerte von GPT keine Normalverteilung auf.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
GGT_MaxW	2,335	3	44	,087
GPT_MaxW	7,383	3	72	,000
GOT_MaxW	4,019	3	60	,011

Tab. 48 - Levene-Test für Maximalwerte von GGT, GPT und GOT

Mit dem Levene-Test konnte die Annahme einer Homogenität der Varianzen bei den Maximalwerten von GGT bestätigt werden. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = > 0,05$). Somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen homogen.

Bei den Maximalwerten von GPT hingegen zeigt der Levene-Test eine Verletzung der Annahme einer Homogenität der Varianzen. Es besteht ein höchst signifikanter Unterschied ($p = < 0,001$). Die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen sind somit heterogen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied bei der Homogenität der Varianzen der GOT-Minimalwerte ($p = < 0,05$), die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen G bis B sind somit homogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die GGT-Werte erfüllen die Bedingungen für eine einfaktorielle Varianzanalyse.

GPT und GOT müssen mittels einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis analysiert werden.

4.4.6 ANOVA oder H-Test

a) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quad-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	189280,917	3	63093,639	20,667	,000
Innerhalb der Gruppen	134327,000	44	3052,886		
Gesamt	323607,917	47			

Tab. 49 - ANOVA für Maximalwerte der GGT

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p= <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer GGT-Werte.

b) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge			Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM	N	Mittlerer Rang		GPT_MaxW
GPT_MaxW Typ G	19	12,24	Chi-Quadrat	57,273
Typ S	19	28,53	df	3
Typ A	19	53,18	Asymptotische Signifikanz	,000
Typ B	19	60,05		
Gesamt	76			

Tab. 50 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte von GPT

In Bezug auf die Maximalwerte von GPT hat die Patientengruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Gruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte von GPT.

c) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge				Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM		N	Mittlerer Rang		GOT_MaxW
GOT_MaxW	Typ G	16	12,41	Chi-Quadrat	41,989
	Typ S	16	23,72	df	3
	Typ A	16	44,56	Asymptotische Signifikanz	,000
	Typ B	16	49,31		
	Gesamt	64			

Tab. 51 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte von GOT

In Bezug auf die Maximalwerte von GOT hat die Patientengruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Gruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte der Thrombozyten.

4.4.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur ergibt für **GGT**:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
- b) einen hoch signifikanten Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- c) einen signifikanten Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ S
- d) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ A verglichen mit Typ B

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass bei **GPT**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B

- b) ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ S
 - Typ A verglichen mit Typ B

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur für die Untersuchungen von **GOT** ergibt:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts für:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) einen hoch signifikanten Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ S
 - Typ A verglichen mit Typ B

4.4.8 Diagramme - Mittelwertvergleiche

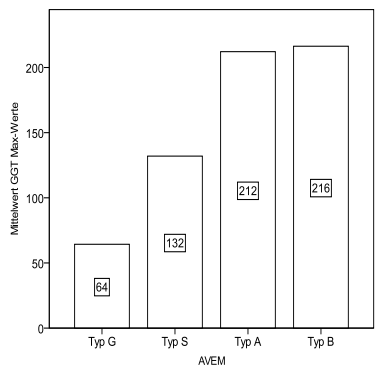


Abb. 8 GGT-Mittelwerte

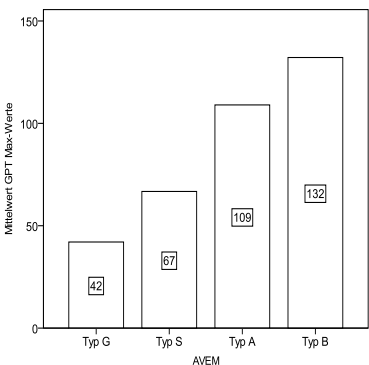


Abb. 9 GPT-Mittelwerte

Bei den GGT finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G, die höchsten bei den Typgruppen A und B, die beide annähernd gleich sind.

Bei den GPT finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G, die höchsten bei Typgruppe B.

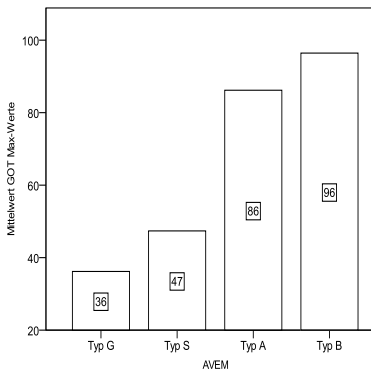


Abb.10 GOT-Mittelwerte

Bei den GOT finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G, die höchsten bei Typgruppe B.

4.5 Gruppe 5 (Blutzucker, nüchtern)

4.5.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabw	Min	Max	Median
BZNUE	3837	89,20	14,083	45	299	87,00

Tab. 52 - Statistik Blutglucosewerte

Es liegen insgesamt 3837 Blutzuckerwerte vor, bei denen die Verteilung ihrer Maximalwerte auf die vier Mustertypen des AVEM untersucht wurde.

4.5.2 Kreuztabellen

		Blutzuckerwert_WHO-Verteilung			Gesamt
		normwertig 60-109	grenzwertig 110-125	überhöht ab 126	
AVEM-Muster	Typ G	136	6	0	142
	Typ S	148	9	0	157
	Typ A	849	33	14	896
	Typ B	2514	69	54	2637
Gesamt		3647	117	68	3832

Tab. 53 - Verteilung der Blutglucosewerte nach Mustertypen

Zum Vergleich der Verteilung der Maximalwerte der Blutglucose wurden als Stichprobenumfang insgesamt 4 x 14 Patientenwerte (überhöht) aus AVEM-Muster Typ A herangezogen.

4.5.3 Explorative Datenanalyse

Nüchternblutzucker [mg/dl]		
	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	64	124
	68	119
	69	117
	71	116
	72	115
Typ S	72	121
	72	119
	73	118
	73	116
	73	114
Typ A	61	299
	65	189
	65	151
	66	151
	68	149

Typ B	45	266
	50	266
	53	250
	56	227
	57	222

Tab. 54 - Minimal- und Maximalwerte von Blutzucker im Nüchternzustand

Beim Blutzucker finden sich die höheren Werte bei den Mustertypen A und B. Insbesondere Patienten des Typs B weisen die höchsten pathologisch veränderten Werte auf.

4.5.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

Glucose im Blut (nüchtern)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	14	109,86	7,080	1,892	105,77	113,95	102	124
Typ S	14	111,64	5,415	1,447	108,52	114,77	105	121
Typ A	14	154,07	44,569	11,912	128,34	179,80	127	299
Typ B	14	205,50	36,227	9,682	184,58	226,42	166	266
Gesamt	56	145,27	48,463	6,476	132,29	158,25	102	299

Tab. 55 - Statistik pathologisch erhöhter Glucosewerte

Die mit Abstand höchsten Mittelwerte finden sich beim Blutzucker beim Mustertyp B.

4.5.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

Glucose_MaxW		
N		56
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	89,20
	Stdabw	14,083
Extremste Differenzen	Absolut	,129
	Positiv	,129
	Negativ	-,101
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,442
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,031

Tab. 56 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Maximalwerte von Nüchternblutzucker

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der Blutzuckerwerte widerlegt werden. Die Unterschiede sind signifikant ($p = <0,05$). Somit weisen die Maximalwerte der Blutglucose keine Normalverteilung auf.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
Glucose_MaxW	6,586	3	52	,001

Tab. 57 - Levene-Test für Maximalwerte von Blutglucose, nüchtern

Bei den Maximalwerten der Blutglucose zeigt der Levene-Test eine Verletzung der Annahme einer Homogenität der Varianzen. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,05$). Somit sind die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen G bis B heterogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die Blutzuckerwerte müssen einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis unterzogen werden.

4.5.6 H-Test

Ränge				Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM		N	Mittlerer Rang		Glucose_MaxW
Glucose_MaxW	Typ G	14	12,75	Chi-Quadrat	44,853
	Typ S	14	16,25	df	3
	Typ A	14	36,96	Asymptotische Signifikanz	,000
	Typ B	14	48,04	a. Kruskal-Wallis-Test b. Gruppenvariable: AVEM	
	Gesamt	56			

Tab. 58 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte von Blutglucose (nüchtern)

In Bezug auf die Maximalwerte von Blutglucose hat die Gruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Patientengruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte von Blutglucose.

4.5.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass bei der **Blutglucose**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
 - Typ A verglichen mit Typ B

- b) ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ A
- c) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ S

4.5.8 Diagramme – Mittelwertvergleiche

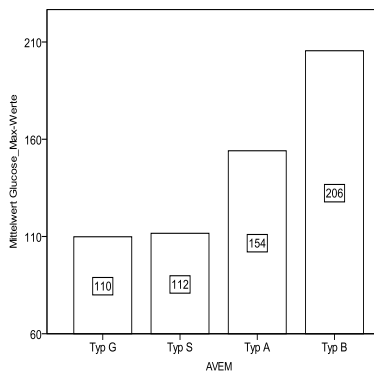


Abb. 11 Blutzuckermittelwerte

Bei den Blutzuckerwerten finden sich die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B, während die Typgruppen G und S annähernd gleich sind.

4.6 Gruppe 6 (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)

4.6.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Median
CHOL_Werte	3161	204,33	38,340	87	399	202,00
LDL_Werte	3163	120,58	33,845	25	343	118,00
HDL_Werte	3162	64,37	16,719	14	163	63,00
TG_Werte	3162	102,40	57,772	29	787	87,00

Tab. 59 - Statistik der Cholesterin-, LDL- HDL- und Triglyceridwerte

Es liegen insgesamt 3161 Cholesterinwerte, 3163 LDL-Werte, 3162 HDL-Werte und 3162 Triglyceridwerte vor. Wie sich die Minimal- und Maximalwerte auf die vier verschiedenen Mustertypen des AVEM verteilen, wurde untersucht.

4.6.2 Kreuztabellen

a) Cholesterin

		Cholesterinwerte-Verteilung				Gesamt
		normwertig 0-160	grenzwertig 161-190	überhöht 191-240	sehr hoch >240	
AVEM-Muster	Typ G	12	40	45	20	117
	Typ S	15	30	57	20	122
	Typ A	81	198	341	138	758
	Typ B	281	549	961	373	2164
Gesamt		389	817	1404	551	3161

Tab. 60 - Verteilung der Cholesterinwerte nach Mustertypen

b) LDL

		LDL-Werte-Verteilung				Gesamt
		normwertig 0-130	grenzwertig 131-160	überhöht 161-190	sehr hoch >190	
AVEM-Muster	Typ G	83	22	8	4	117
	Typ S	79	29	10	4	122
	Typ A	478	174	93	14	759
	Typ B	1394	512	187	72	2165
Gesamt		2034	737	298	94	3163

Tab. 61 - Verteilung der LDL-Werte nach Mustertypen

Der Stichprobenumfang der Gruppe der Maximalwerte beträgt insgesamt jeweils 65 Patientenwerte bei Cholesterin und 12 Patientenwerte bei LDL. Diese wurden jeweils der Gruppe der Typ G-Patienten (überhöht und sehr hoch) entnommen.

c) HDL

		HDL-Werte-Verteilung			Gesamt
		zu niedrig <40	grenzwertig 41-50	gesund >50	
AVEM-Muster	Typ G	0	17	100	117
	Typ S	5	23	94	122
	Typ A	54	123	581	758
	Typ B	130	322	1713	2165
Gesamt		190	484	2488	3162

Tab. 62 - Verteilung der HDL-Werte nach Mustertypen

Der Stichprobenumfang für den Vergleich der Minimalwerteverteilung auf die vier Mustertypen bei den HDL umfasst insgesamt 4 x 17 Patientenwerte, die aus Typ G (grenzwertig) herangezogen wurden.

d) Triglyceride

		Triglyceridwerte-Verteilung			Gesamt
		normwertig 0-150	grenzwertig 151-170	überhöht >170	
AVEM-Muster	Typ G	108	4	5	117
	Typ S	100	8	14	122
	Typ A	646	31	81	758
	Typ B	1854	81	230	2165
Gesamt		2708	124	330	3162

Tab. 63 - Verteilung der Triglyceridwerte nach Mustertypen

Für die Untersuchung der Verteilung der Maximalwerte auf die Mustertypen bei den Triglyceriden wurden als Stichprobenumfang insgesamt 4 x 22 Patientenwerte (grenzwertig und überhöht) aus Typ S herangezogen.

4.6.3 Explorative Datenanalyse

	Cholesterin [mg/dl]		LDL [mg/dl]		HDL [mg/dl]		Triglyceride [mg/dl]	
	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte	Min-Werte	Max-Werte
Typ G	126	313	49	251	40	115	36	382
	130	282	49	241	41	106	40	304
	132	282	54	202	41	105	40	175
	133	278	55	199	41	99	43	172
	134	278	68	186	42	96	45 ^a	170
Typ S	104	297	52	229	27	142	40	316
	123	290	53	196	33	126	44	295
	145	283	60	192	38	113	44	290
	145	279	63	191	39	95	45	282
	145	270	70	184	39	95	45	256

Typ A	92	358	31	258	27	163	29	787
	98	332	34	231	28	117	31	445
	99	319	41	223	29	115	33	417
	101	315	48	219	29	115	33	415
	112	309	48	217	29	114	33	372
Typ B	87	399	25	343	14	120	30	514
	107	383	33	300	19	119	32	506
	107	355	37	292	24	119	32	498
	110	348	42	251	25	118	33	482
	111	347	43	243	25	117	33	480

Tab. 64 - Minimal- und Maximalwerte von Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden

Bei Cholesterin finden sich die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B. Vor allem die Werte des Typs B sind pathologisch am höchsten verändert.

Auch bei den LDL treten die höchsten Maximalwerte in den Mustertypen A und B auf. Auffallend auch hier ist die Gruppe des Typs B mit ihren insgesamt höheren Werten.

Bis auf einen Ausreißer in Typ S finden sich bei den HDL die niedrigsten Minimalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens in den Mustertypen A und B. Während die Patientengruppe des Typs B bei den anderen Lipidparametern die höchsten Werte beinhaltet, finden sich beim HDL im Typ B die am stärksten nach unten pathologisch veränderten Werte.

Bei den Triglyceriden beinhalten die Mustertypen A und B die höchsten Maximalwerte in der Reihenfolge ihres Auftretens. Mit einer Ausnahme in Typ A treten alle pathologisch höchstveränderten Werte beim Mustertyp B auf.

4.6.4 Deskriptive Statistik der Stichproben (pathologisch veränderte Werte)

a) Cholesterin

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	65	227,94	29,456	3,654	220,64	235,24	191	313
Typ S	65	230,57	23,168	2,874	224,83	236,31	202	297
Typ A	65	276,65	19,635	2,435	271,78	281,51	256	358
Typ B	65	301,98	24,089	2,988	296,02	307,95	280	399
Gesamt	260	259,28	39,654	2,459	254,44	264,13	191	399

Tab. 65 - Statistik pathologisch erhöhter Cholesterinwerte

b) LDL

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	12	188,83	29,817	8,607	169,89	207,78	161	251
Typ S	12	183,33	17,328	5,002	172,32	194,34	168	229
Typ A	12	213,17	18,125	5,232	201,65	224,68	193	258
Typ B	12	254,00	37,943	10,953	229,89	278,11	219	343
Gesamt	48	209,83	38,535	5,562	198,64	221,02	161	343

Tab. 66 - Statistik pathologisch erhöhter LDL-Werte

Sowohl beim Cholesterin als auch beim LDL sind die mit Abstand höchsten Mittelwerte jeweils in Typ B zu erkennen.

c) HDL

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	17	44,94	3,191	,774	43,30	46,58	40	49
Typ S	17	41,59	5,209	1,263	38,91	44,27	27	47
Typ A	17	31,59	2,763	,670	30,17	33,01	27	35
Typ B	17	27,53	5,173	1,255	24,87	30,19	14	33
Gesamt	68	36,41	8,265	1,002	34,41	38,41	14	49

Tab. 67 - Statistik pathologisch erhöhter HDL-Werte

Der niedrigste Mittelwert findet sich bei HDL in der Patientengruppe des Typs B.

d) Triglyceride

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Typ G	22	165,86	60,145	12,823	139,20	192,53	128	382
Typ S	22	203,50	54,989	11,724	179,12	227,88	151	316
Typ A	22	333,00	118,217	25,204	280,59	385,41	239	787
Typ B	22	408,14	70,144	14,955	377,04	439,24	316	514
Gesamt	88	277,63	125,677	13,397	251,00	304,25	128	787

Tab. 68 - Statistik pathologisch erhöhter Triglyceridwerte

Der mit Abstand höchste Mittelwert zeigt sich bei den Triglyceriden im Mustertyp B.

4.6.5 Prüfung der ANOVA-Bedingungen

a) Test auf Normalverteilung

		Cholesterin_MaxW	LDL_MaxW	HDL_MinW	TG_MaxW
N		260	48	68	88
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	259,28	209,83	36,41	277,63
	Stdabw	39,654	38,535	8,265	125,677
Extremste Differenzen	Absolut	,076	,122	,122	,159
	Positiv	,076	,122	,100	,159
	Negativ	-,068	-,103	-,122	-,117
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,233	,847	1,009	1,489
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,096	,470	,260	,024

Tab. 69 - Kolmogorov-Smirnov-Test für Maximalwerte von Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung der Cholesterin-, LDL- und HDL-Werte nicht widerlegt werden. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = >0,05$). Somit besteht bei den Maximalwerten von Cholesterin und LDL, sowie bei den Minimalwerten von HDL eine Normalverteilung.

Bei den Triglyceridwerten hingegen konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung widerlegt werden. Die Unterschiede sind signifikant ($p = <0,05$). Somit weisen die Maximalwerte der Triglyceride keine Normalverteilung auf.

b) Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
Cholesterin_MaxW	5,249	3	256	,002
LDL_MaxW	2,632	3	44	,062
HDL_MinW	2,212	3	84	,093
TG_MaxW	2,212	3	84	,093

Tab. 70 - Levene-Test für Maximalwerte von Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden

Der Levene-Test erlaubt bei den Maximalwerten des Cholesterins eine Ablehnung der Annahme einer Homogenität der Varianzen. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$). Die Varianzen innerhalb der vier Mustertypen sind somit heterogen.

Bei den Maximalwerten von LDL und Triglyceriden, sowie den Minimalwerten von HDL bestätigt der Levene-Test die Annahme einer Homogenität der Varianzen. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = >0,05$). Somit sind die Varianzen aller drei Parameter innerhalb der vier Mustertypen homogen.

Aus a) und b) ergibt sich:

Die LDL- und HDL-Werte erfüllen die Bedingungen und können einer einfaktoriellen Varianzanalyse zugeführt werden, während Cholesterin und Triglyceride einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis unterzogen werden müssen.

4.6.6 ANOVA oder H-Test

a) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge				Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM		N	Mittlerer Rang		Cholesterin_MaxW
Cholesterin_MaxW	Typ G	65	69,20	Chi-Quadrat	173,672
	Typ S	65	75,06	df	3
	Typ A	65	161,83	Asymptotische Signifikanz	,000
	Typ B	65	215,91	a. Kruskal-Wallis-Test b. Gruppenvariable: AVEM	
	Gesamt	260			

Tab. 71 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte von Cholesterin

In Bezug auf die Maximalwerte von Cholesterin hat die Patientengruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Gruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte von Cholesterin.

b) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quad-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	37260,667	3	12420,222	16,799	,000
Innerhalb der Gruppen	32532,000	44	739,364		
Gesamt	69792,667	47			

Tab. 72 - ANOVA für Maximalwerte der LDL

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer LDL-Werte.

c) ANOVA

	Quadrat-summe	df	Mittel der Quad-rate	F	Signifi-kanz
Zwischen den Gruppen	3429,059	3	1143,020	63,755	,000
Innerhalb der Gruppen	1147,412	64	17,928		
Gesamt	4576,471	67			

Tab. 73 - ANOVA für Minimalwerte der HDL

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen G bis B bezüglich ihrer HDL-Werte.

d) H-Test nach Kruskal-Wallis

Ränge				Statistik für Test ^{a,b}	
AVEM		N	Mittlerer Rang		TG_MaxW
TG_MaxW	Typ G	22	17,30	Chi-Quadrat	62,418
	Typ S	22	31,59	df	3
	Typ A	22	56,18	Asymptotische Signifikanz	,000
	Typ B	22	72,93		
	Gesamt	88			

a. Kruskal-Wallis-Test
b. Gruppenvariable: AVEM

Tab. 74 - Kruskal-Wallis-Test für Maximalwerte der Triglyceride

In Bezug auf die Maximalwerte der Triglyceride hat die Patientengruppe des Typs G den niedrigsten mittleren Rangwert, die Patientengruppe des Typs B den höchsten.

Es besteht ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den vier Mustertypen bezüglich der Maximalwerte der Triglyceride.

4.6.7 Bonferroni – Mehrfachvergleiche

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur zeigt, dass beim **Cholesterin**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
 - Typ A verglichen mit Typ B

- b) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ S

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur veranschaulicht, dass bei **LDL**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) ein hoch signifikanter Unterschied ($p = <0,01$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ A verglichen mit Typ B
- c) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ S
 - Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ A

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur ergibt für **HDL**:

- a) einen höchst signifikanten Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B

- Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) einen signifikanten Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ A verglichen mit Typ B
- c) keinen signifikanten Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Minimalwerts für:
- Typ G verglichen mit Typ S

Die Post-hoc Bonferroni-Korrektur weist nach, dass bei den **Triglyceriden**:

- a) ein höchst signifikanter Unterschied ($p = <0,001$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ A
 - Typ G verglichen mit Typ B
 - Typ S verglichen mit Typ A
 - Typ S verglichen mit Typ B
- b) ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ A verglichen mit Typ B
- c) kein signifikanter Unterschied ($p = >0,05$) zwischen den Mustertypgruppen bezüglich des Maximalwerts besteht bei:
- Typ G verglichen mit Typ S

4.6.8 Diagramme – Mittelwertvergleiche

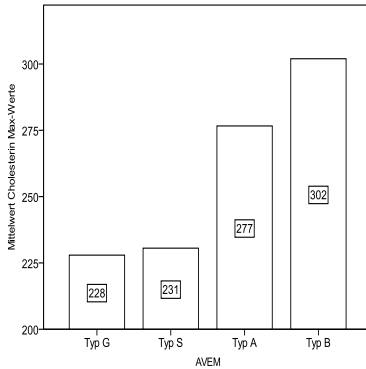


Abb.12 Cholesterinmittelwerte

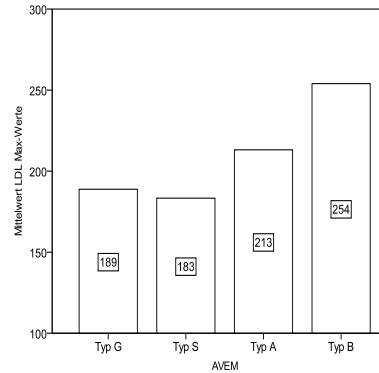


Abb.13 LDL-Mittelwerte

Bei den Cholesterinwerten finden sich die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B, während die Typgruppen G und S annähernd gleich sind.

Bei den LDL-Werten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe S und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B.

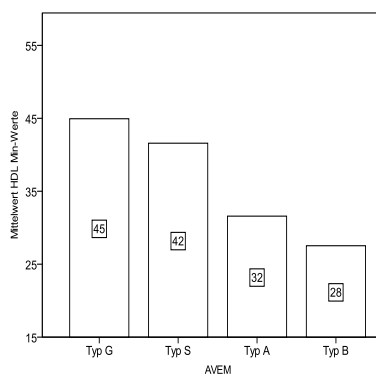


Abb. 14 HDL-Mittelwerte

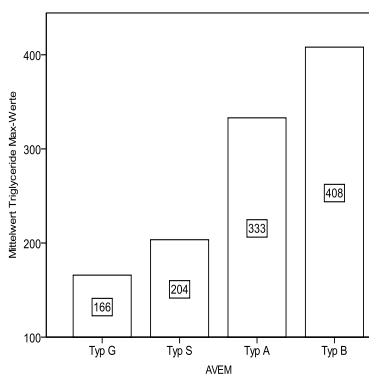


Abb. 15 Triglyceridmittelwerte

Bei den HDL-Werten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe B und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe G.

Bei den Triglyceridwerten finden sich die niedrigsten Mittelwerte bei Typgruppe G und die höchsten Mittelwerte bei Typgruppe B.

5. Diskussion

5.1 Allgemeines

Werden Menschen permanent Stress ausgesetzt, so werden im Laufe der Zeit alle betroffenen Personen auf diesen reagieren, um diesen Belastungen länger standhalten zu können. Wann die Reaktion erfolgt, ist interindividuell jedoch unterschiedlich, weil sich jeder Organismus individuell adaptiert. Ausstattung, Erfahrung und entsprechende Reaktionsmuster sowie Reserven sind unterschiedlich. Somit variiert die Zeitspanne, wie lange dem Stress Widerstand geleistet werden kann, bis es zum Zusammenbruch kommt, dementsprechend stark. Aber irgendwann erreicht jeder Körper den Zeitpunkt (Seyle, 1950), an dem die Copingstrategien versagen. Dann kommt es zu physiologischen bzw. pathophysiologischen Reaktionen, wobei in dieser Arbeit besonders die Blutbildveränderungen interessieren.

Wirkt der Stress anhaltend ein, so werden über kurz oder lang alle Individuen mit nachweisbaren Veränderungen (z.B. im Blutbild) darauf reagieren. Sobald der Stress aufhört, besteht die Chance, dass sich diese Veränderungen wieder zurückbilden. Bleibt der Stress aber bestehen, kommt es auf Dauer zum Zusammenbruch der Betroffenen. Bei unterschwelligem, permanentem Stress versucht der Organismus des betroffenen Individuums, sich an den Stressor zu adaptieren, der Zusammenbruch bleibt aus, es kann aber zu chronischen Veränderungen kommen, etwa zu Blutbildveränderungen, die sich dann nicht zurückbilden. Durch die anhaltenden Adaptierungsversuche werden vorhandene Reserven langsam aufgezehrt. Nach Aufbrauchen dieser Puffer kommt es augenscheinlich zu entzündlichen Veränderungen im Körper, die zu ernsthaften Erkrankungen ausarten können, je länger sie andauern.

5.2 Identifikation von Unterschieden

Stress wirkt auf alle Beteiligten ein. Das sieht man daran, dass Patienten aller vier Mustertypen des AVEM annähernd gleich verteilt auf Stress reagieren: In allen vier Gruppen ist fast annähernd der gleiche Prozentsatz von veränderten Werten Blutwerten zu finden.

Dass Stress sich negativ auf bestimmte Parameter im Blut auswirkt und kurzzeitige Veränderungen im Blut selbst bei gesunden Probanden bewirken kann, ist schon seit längerem bekannt (Jern et al., 1989; Muldoon et al., 1992, 1995; Mischler et al., 2005).

Doch die Patienten, deren Blutwerte im Rahmen dieser Doktorarbeit untersucht wurden, kommen nicht unmittelbar nach Einwirkung eines Stressreizes in die Klinik, sondern haben häufig einen langen Leidensweg hinter sich, Wochen bis Monate chronischer Stressbelastung bis zur Klinikeinweisung. Bei einem Teil der Patienten finden sich schon allein bei grober Durchsicht der Blutparameter deutlich erkennbare Veränderungen. Dieses Vorgehen erlaubt zunächst aber noch keine orientierenden Schlussfolgerungen, da doch auch viele „Normal-Werte“ in der Population zu finden sind, die eigentlich im Sinne von hoch-normalen Werten bereits richtungsweisend für chronische Entzündungen wären, die also im Grundrauschen der Normalverteilung zunächst verborgen bleiben.

Aufbauend auf den Ergebnissen aus dem AVEM wurden die Patienten in vier Mustertypen aufgeteilt. Interessanterweise sind bei allen vier Mustertypen die Prozentzahlen der Patienten, die veränderte Blutwerte haben, wie gesagt, annähernd gleich. Das könnte zur Annahme führen, dass es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Mustertypen gibt. Wenn alle Gruppen ähnliche Prozentwerte an Erkrankten haben, dann würde sich auf dieser Ebene auch kein Gruppenunterschied herausarbeiten lassen.

Für diese Ähnlichkeit der prozentualen Verteilungen sind mehrere Gründe denkbar. Zum einen reagieren alle Menschen auf Stress, u.a. auch mit Blutbildveränderungen. Zum anderen hat Stress auf alle Betroffenen Auswirkungen, unabhängig davon, zu welchem Burnout-Mustertyp sie gehören. Besonders interessant ist, dass dieser Prozentsatz in allen Mustertypen annähernd gleich ist, unabhängig davon, wie lange der chronische Stress auf die Patienten einwirkt

Es gibt aber einen anderen methodischen Ansatz, der das Herausarbeiten von etwaigen Unterschieden ermöglicht. Die meisten der in dieser Arbeit untersuchten Patienten sind in den Mustertypen A und B des AVEM eingeordnet. Von über 8000 Patienten sind lediglich 3,5 % in der Gruppe G (= Gesundheit) und 6 % in der Gruppe S (= Schonung) zu finden. Die überwiegende Mehrheit befindet sich in den anderen beiden Gruppen A und B. So sind 26 % in der Gruppe A und 64 % in der Gruppe B vertreten, also in der Burnout-Gruppe. Eine direkte Vergleichbarkeit der Gruppen ist deshalb schwierig.

Bedingt durch diese ungleiche Verteilung der Patienten, mit jeweils knapp 4 % der Patienten in Gruppe G und Gruppe S, sind auch Blutwertvergleiche methodisch problematisch. Dadurch, dass die Gruppen A und B so groß sind, ergibt sich bei der statistischen Berechnung immer das Problem, dass sich der Unterschied relativ stark ausbalanciert, d.h. wenn bei den veränderten Werten sehr viele relativ niedrige Werte mit relativ wenigen, aber dafür sehr hohen Werten kombiniert werden, dann nivelliert sich das auf ein Level, das dem von Gesunden sehr ähnlich zu sein scheint. Daraus ergibt sich aber das Problem, dass der Eindruck entsteht, alle Mustertypen würden die gleichen Blutbildveränderungen aufweisen, und dass man deswegen auch keinen Zusammenhang von entzündlich veränderten Werten und bestimmten Mustertypen herstel-

len könne. Doch dieser Eindruck schwindet, sobald man die Maximalwerte der einzelnen Gruppen untereinander vergleicht. Betrachtet man z. B. die Maximalwerte oder auch Minimalwerte im Falle von anämisch verursachten Veränderungen, dann werden tatsächlich Unterschiede in den Gruppen sichtbar.

Der Vorteil in der Methode, Maximal- bzw. Minimalwerte miteinander zu vergleichen, liegt darin, dass man damit die Mittelwertnivellierung bei sehr vielen Stichproben, die den Unterschied zu ganz kleinen Stichproben quasi umgeht.

Um also eine Vergleichbarkeit zwischen den vier Gruppen herzustellen, werden zunächst alle Maximalwerte der Gruppe mit der kleinsten Anzahl an Patienten herausgestellt. Dann stellt man die gleiche Anzahl an Maximalwerten (oder in anderen Fällen Minimalwerten) für jede nachfolgende Gruppe, beginnend mit der höchsten Zahl, heraus. Nun kann man diese Werte miteinander vergleichen, ohne dass es zu einer Nivellierung der Werte kommt. Damit lassen sich nun tatsächliche Unterschiede herausarbeiten, die sonst im Grundrauschen der Normalverteilungen verborgen blieben.

Würde diese Vorgehensweise nur bei einem Parameter Gruppenunterschiede aufzeigen, so könnte man dies als zufälliges Ereignis ansehen. Doch für diese Doktorarbeit wurden insgesamt 15 verschiedene Parameter sorgfältig ausgewählt, die bei entzündlichen Prozessen im Körper Veränderungen aufweisen. Wenn jeder einzelne der 15 Parameter im Sinne eines entzündlichen Vorgangs verändert ist, so ist das ein Indikator auf eine (chronisch) im Körper vorhandene, bestehende Entzündung. Sollten sich zudem alle diese 15 Parameter auch noch einem bestimmten Mustertyp im AVEM zuordnen lassen können, dann wäre ein Zusammenhang zwischen Entzündung und AVEM-Gruppe definitiv hergestellt.

5.3 Identifikation entzündlicher Vorgänge

5.3.1 Gruppe 1 (Leukozyten & Thrombozyten)

Untersuchte Parameter:

Während sich Erhöhungen über die Grenzwerte hinaus auch bei den Mustertypen G und S finden, sind die höchsten Werte der in dieser Arbeit untersuchten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen vorwiegend bei den Typen A und B vorhanden. Diese Unterschiede sind höchst signifikant ($p = <0,001$). Ebenso bestehen Unterschiede zwischen den Mustertypen A und B ($p = <0,05$).

Sowohl in Maximalwerten als auch in den Mittelwerten findet sich eine deutliche Abgrenzung des Mustertyps B gegenüber den anderen Gruppen, besonders eindrucksvoll ist das in den beiden Diagrammen (Abb. 1 und Abb. 2) zu erkennen.

Hintergrund

Leukozyten zählen zu den klassischen Entzündungsparametern, da sie die ersten Zelltypen darstellen, die an eine Verletzungs- bzw. Infektionsstelle einwandern. Ihre Erhöhung im Blut ist somit ein Zeichen einer beginnenden oder noch bestehenden Entzündung.

Leukozyten sind für die gesamte zelluläre Immunabwehr zuständig und bestehen aus einer Vielzahl verschiedener Zellen. Ohne Leukozyten ist eine Immunabwehr undenkbar. Hauptsächlich beteiligt am Entzündungsprozess sind die neutrophilen Granulozyten, die Makrophagen und Monozyten sowie die Lymphozyten. Um eine Auswertung der Daten zu vereinfachen, wurden die Leukozyten in ihrer Gesamtheit als Einheit zusammengefasst und ihre Anzahl pro Patient bestimmt.

In unserem Beispiel ist ihre Anzahl bei einem gewissen Prozentsatz (4,7 %) aller vier Mustertypen erhöht. Auffällig ist, dass sich die höchsten Leukozytenwerte in der Risikogruppe B finden.

Im zeitlichen Abstand zu den Leukozyten kommt es zu einer Einwanderung auch von Thrombozyten, die ebenfalls an der Entzündungsreaktion beteiligt sind. Das Bild der Thrombozyten hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich gewandelt. Lange Zeit wurden sie nur als Träger der zellulären Gerinnung angesehen.

Doch es zeigte sich, dass Thrombozyten auch bei der Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle innehaben. Sie wandern zusammen mit den Leukozyten, wenn auch etwas verzögert, an den Ort des Entzündungsgeschehens ein. Ihre Anzahl kann dabei beträchtlich steigen, teilweise deutlich über die Obergrenze hinaus. Zum einen wirken sie bei der Gewebsreparatur mit, zum anderen sind Thrombozyten aber auch aktive Helfer bei der Abwehr von Mikroben, sie sind zudem imstande, an pathogene Keime zu binden und mikrobizide Proteine freizusetzen (Klinger et Jelkmann, 2002).

Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl kann aber auch zeitlich verzögert isoliert auftreten, nachdem sich die Anzahl der Leukozyten normalisiert hat. Das hat mit Reparaturvorgängen am Ort des Entzündungsgeschehens zu tun. Eine Erhöhung ihrer Zahl über die Obergrenze hinaus ist ein mögliches Indiz für einen, wie auch immer gearteten, Entzündungsvorgang im Körper. In Fällen einer kombinierten akuten und chronischen Entzündungsreaktion kann es zu einer Leuko- und Thrombozytose kommen.

Mehr und mehr wird die Rolle der Thrombozyten auch in der Genese anderer Erkrankungen wahrgenommen, so wurden kürzlich Mikropartikel von Thrombozyten in Gelenksflüssigkeiten von Patienten mit entzündlichen Arthritiden gefunden. Da diese Mikropartikel entzündungsfördernd sind, kann man davon ausgehen, dass

Thrombozyten auch eine große Rolle bei der entzündlichen Arthritis spielen (Boilard et al., 2010).

Insbesondere im letzten Jahrzehnt wurde die tragende Rolle der Thrombozyten bei Entzündungen erkannt (Wagner et Burger, 2003; Weyrich, 2003; Zarbock, Polanowska-Grabowska und Ley, 2007). Aktivierte Thrombozyten erhöhen die Leukozytenadhäsion ans Endothel und fördern die Leukozytenaktivierung, insbesondere der Neutrophilen, indem sie Chemokine am Endothel hinterlassen. So werden Leukozyten in die Lage versetzt, sich fest an die Gefäßwand zu heften und in das darunter liegende Gewebe zu migrieren (Klinger et Jelkmann, 2002). Zusätzlich wurde erkannt, dass Thrombozyten eine Vermittlerrolle zwischen angeborener und erworbener Immunantwort zu haben scheinen, indem sie mikrobielle Pathogene mit speziellen Rezeptoren erkennen oder Lymphozyten zu Entzündungsstellen leiten (Von Hundelshausen und Weber, 2007). Die Bedeutung der Thrombozyten erweitert sich ständig, so konnte gezeigt werden, dass sie die Atherosklerose, Angiogenese, aber auch Tumor-Progression und Metastasenbildung steuern können (Smyth et al., 2009).

Thrombozyten haben eine Vielzahl verschiedener Funktionen bei der angeborenen und erworbenen Immunität. Sie exprimieren und sezernieren viele entzündungsfördernde Moleküle und modellieren die Immunantwort (Semple, Italiano und Freedman, 2011).

5.3.2 Gruppe 2 (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit)

Diese drei Parameter der Gruppe 2 hängen voneinander ab und sind gute Demonstratoren von Anämien, insbesondere bei Infekten oder Entzündungen.

Während Leukozyten- und Thrombozytenzahlen steigen, kommt es bei den Erythrozyten hingegen aufgrund einer Entzündungsanämie zu einer Stagnation bzw. Verminderung ihrer Zellzahl.

Aufgrund der Tatsache, dass Eisen im Zuge der Infektabwehr bzw. der Aufrechterhaltung der Entzündung verbraucht wird, die der Abwehr von Infektionen dient, fehlt es zum Aufbau von Häm, so dass kein Hämoglobin aufgebaut werden kann. Die Folge ist eine Abnahme von Hämoglobin im Blut. Dies wiederum führt zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl im Blut. Das hat Auswirkungen auf das Verhältnis der korpuskulären Teilchen zu den flüssigen Bestandteilen des Blutes und somit sinkt auch der Hämatokrit-Wert.

Ein wichtiger Bestandteil von Erythrozyten ist der rote Blutfarbstoff, das sog. Hämoglobin. Die Hauptaufgabe des Hämoglobins besteht im Sauerstofftransport. Zentrale Einheit des Hämoglobins ist das Eisen. Demzufolge müssten bei einer entzündlichen Reaktion die Erythrozyten, das Hämoglobin, der Hämatokrit, sowie das Eisen vermindert sein. Eine Eisenbestimmung ist allerdings sehr aufwändig und teuer. Eine indirekte Eisenbestimmung ist durch eine Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blut möglich. Eine Erniedrigung des Hämoglobins geht unweigerlich mit einer Erniedrigung des Eisens einher.

Somit können auch die Erythrozyten als indirekte Entzündungsmarker verwendet werden. Ein Abfall der Erythrozytenzellzahl kann Folge einer Infekt- oder aber auch einer Entzündungsanämie sein. Eine Anämie ist durch einen Abfall der Erythrozytenzahlen, des Hämoglobinwerts und des Hämatokritwertes gekennzeichnet.

Bei den untersuchten Patienten sind die Erythrozytenwerte ähnlich den Hämoglobin- und Hämatokritwerten im Sinne einer Anämie erniedrigt. Auch wenn sich prozentual aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Mustertypen G und S die Werte ausnivellieren, kann man bei Betrachtung der Extremwerte deutliche Unterschiede

zwischen den Gruppen feststellen. Die höchsten Werte finden sich bei Typ G und die niedrigsten bei Typ B. Anämien scheinen somit ausgeprägter im Mustertyp A, vor allem aber beim Mustertyp B zu sein.

Auch die Mittelwerte sind im Typ B am geringsten, auch wenn nicht so stark ausgeprägt. Unterschiede zwischen den Gruppen lassen sich sowohl in der ANOVA als auch im H-Test nachweisen.

Bei der nachfolgenden Bonferroni-Korrektur bleiben die klaren Unterschiede der explorativen Analyse zwischen den Gruppen G und S auf der einen Seite und A und B auf der anderen Seite bestehen. Besonders eindrucksvoll sieht man das in den Diagrammen der Mittelwertvergleiche und somit die Besonderheit der Typgruppe B in der Ausprägung der Anämie.

5.3.3 Gruppe 3 (MCV & MCH)

Unmittelbar von den Erythrozyten abhängig sind das MCV und das MCH. Im Zuge einer Anämie nehmen auch Ihre Werte ab.

MCV beschreibt das mittlere korpuskuläre Volumen eines Erythrozyten und ist infolge einer Anämie, vor allem einer Eisenmangelanämie, verkleinert. MCH misst den Gehalt an Hämoglobin im Erythrozyten. Der erste Parameter misst ein Volumen und wird deswegen in Femtolitern ausgedrückt, der zweite Parameter ein Gewicht und daher in Picogramm berechnet.

Geht man von einer entzündlichen Reaktion im Körper aus, so sind Leukozyten und Thrombozyten erhöht, während Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit aufgrund der vorhandenen Anämie er-

niedrigt sind. Da MCV und MCH einen Bestandteil und das Aussehen eines Erythrozyten beschreiben, müssten beide demzufolge ebenfalls erniedrigt sein.

Erwartungsgemäß finden sich tatsächlich auch erniedrigte MCV- und MCH-Werte, allerdings ist die Fallzahl niedrig. Sie ist mit insgesamt acht Fällen (Typ G und Typ S) gegenüber 76 überhöhten Werten deutlich zu niedrig. Auch bei MCH sind sieben Fällen mit niedrigen Werten 71 mit erhöhten gegenübergestellt. Diese geringe Anzahl an anämisch veränderten Werten entspricht nicht den Erwartungen. Das erkennt man zunächst einmal nicht am Minimal- bzw. Maximalwert der Parameter. Es erscheint zunächst so, wie erwartet, dass die Werte einer Anämie gemäß erniedrigt sind. Doch bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass die Zahl der Fälle mit erhöhten MCV- und MCH-Werten deutlich überwiegt.

Zusätzlich findet sich eine relativ hohe Anzahl an grenzwertig hohen bzw. überhöhten Werten. Ihre Anzahl übersteigt zufällige Ausreißer. Diese Erhöhungen der MCV- und MCH-Werte wurden schon in früheren Studien in Zusammenhang mit akuten Stressperioden beobachtet (Maes et al., 1998) und sind nicht nur Ausdruck von Alkoholkrankheit und malignen Veränderungen. Im Gegensatz zu den stressevaluierenden Studien bilden sich die Erhöhungen im Fall der untersuchten Patienten nicht zurück. Sie sind sogar Monate nach Stresseinwirkung im Blut nachweisbar, wie im vorliegenden Fall eindeutig festgestellt werden konnte.

Möglicherweise ist ein konstant vorhandener psychischer Stress der Grund für langfristige Alternationen der MCV- und MCH-Werte, insbesondere bei Typ B-Patienten. Die Erhöhungen sind insbesondere zwischen den Typen G und S auf der einen Seite und den Typen A und B auf der anderen Seite signifikant, während bei MCH zwischen den Gruppen G und S sowie A und B keine signifikanten

Unterschiede vorhanden sind. In den Diagrammen der Mittelwertvergleiche kann man dennoch erkennen, dass die Typ B-Patienten in beiden Fällen - wenn auch nur grenzwertig - erhöhte Werte aufweisen.

5.3.4 Gruppe 4 (GGT, GPT, GOT)

Als wichtigstes Organ der Proteinbiosynthese wird die Leber bei Entzündungsvorgängen entweder direkt oder indirekt in Mitleidenenschaft gezogen. Daher interessiert auch die Höhe der Leberfunktionsparameter GGT, GPT, GOT. Dabei handelt es sich um überwiegend intrazellulär vorkommende Enzyme.

Ein stetiger, milder Leberzellzerfall ist physiologisch und somit nicht beunruhigend. Aufgrund physiologischer kataboler, aber auch metabolischer Vorgänge findet sich immer eine gewisse Menge an Enzymen des Leberzellhaushalts im Blut. Sie sind Teil der normalen Leberfunktion. Übersteigen jedoch die Werte bestimmte Grenzen, so handelt es sich um verstärkte Zerfallsvorgänge, die das physiologische Ausmaß übersteigen und somit pathologisch sind.

Doch diese Enzyme finden sich nicht nur in der Leber – längst hat die Forschung Zusammenhänge der früher ausschließlich als Leberenzyme bekannten Transferasen und Transpeptidasen mit anderen Organen und Erkrankungen festgestellt. Die Vielzahl an Studien, die in den letzten Jahren den Zusammenhang von GGT und kardiovaskulären Komplikationen untersucht haben, ist enorm und in dieser Arbeit kann nur exemplarisch auf einige wenige, aber wichtige eingegangen werden. Insbesondere ist GGT zu einem sehr wichtigen Marker für das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in naher oder ferner Zukunft aufgerückt (Lee, 2006; Mason, Starke und Van Kirk, 2010).

Eine Erhöhung der Serumwerte von GGT kann zur Vorhersage eines metabolischen Syndroms, eines kardiovaskulären Ereignisses oder des Mortalitätsrisikos beitragen (Lee et al., 2007). In diesem Zusammenhang zeigen erhöhte GGT-Werte auch ein signifikant erhöhtes Risiko für Apoplex, kardiovaskuläre Ereignisse und die durch sie bedingte Mortalität an (Wannamethee, Lennon und Sharper, 2008).

Zudem zeigte sich, dass GGT ein unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit bekannter KHK ist. GGT, CRP und Nüchternblutzucker-Werte haben einen additiven prognostischen Wert. Anscheinend haben Patienten mit besonders niedrigen Werten auch das geringste Risiko eines Herztodes (Emdin et al., 2009). Da sich GGT auch in Endothelien nachweisen lässt, können erhöhte GGT-Werte im Serum als Marker der Atherosklerose dienen (Eroglu et al., 2011). In dieser Richtung zeigt sich auch, dass GGT ein unabhängiger Faktor bei der Zunahme der Steifheit der arteriellen Gefäße sowohl in Männern als auch Frauen zu sein scheint, wobei es bei Männern ausgeprägter ist (Jung et al., 2011).

Aufgrund ihres Ursprungs als Leberenzym könnte eine erhöhte GGT eine Verbindung von Fettleber und der Entwicklung einer frühen Atherosklerose repräsentieren (Kozakova et al., 2012).

Doch nicht nur Erhöhungen über die Grenzwerte hinaus, sondern schon hochnormale Werte sind mit einem erhöhten Risiko für Herzversagen verbunden und können das Risiko eines Herzversagens vorhersagen (Dhingra et al., 2010). Einen ganz weiten Bogen bei der Krankheitsentstehung spannt die schwedische AMORIS Studie, die eine Verbindung von erhöhten GGT-Werten und der Entwicklung verschiedener Krebsarten herstellt. Diese Verbindung hängt vor allem von den Blutzuckerwerten ab, deren Höhe auf-

grund des daraus resultierenden oxidativen Stresses entscheidenden Einfluss auf die Krebsentstehung hat (Van Hemelrijck et al., 2011).

Doch nicht nur GGT hat eine Bedeutungserweiterung erfahren, auch GPT ist nicht mehr nur ein Leberenzym. So zeigte sich ein diagnostischer Zusammenhang von nicht-alkoholischer Fettleber, Typ 2-Diabetes und erhöhten GPT-Werten. GPT bietet sich in dieser Konstellation als Hilfestellung bei der Auswahl verschiedener Therapieverfahren und bei der Verlaufs Beobachtung an (Schindhelm et al., 2006). Darüber hinaus vermag GPT KHK-Ereignisse, unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem metabolischen Syndrom vorherzusagen (Schindhelm et al., 2007). Erhöhte Werte von GPT im Serum können zusätzlich ein Vorbote für die Entwicklung von Diabetes, KHK und auch Lebererkrankungen sein. Je höher die Werte, desto höher das Risiko Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln (Ioannou, 2008). Das Mortalitätsrisiko kardiovaskulärer Komplikationen und Diabetes kann mit Hilfe erhöhter GPT-Werte beurteilt werden (Yun et al., 2009). Auch bei der GPT zeigt sich, dass nicht nur über Grenzwerte hinausgehende Erhöhungen eine Möglichkeit der Vorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen bieten, sondern schon grenzwertig erhöhte, sog. hochnormale Werte (Siddiqui et al., 2013).

Alle drei Marker zusammen spiegeln zum einen die Gesundheit der Leber wieder und zum anderen zeigen sie das Risiko auf, in der Zukunft zusätzliche Folgeerkrankungen zu entwickeln, die vor allem im kardiovaskulären Bereich liegen. Das hat damit zu tun, dass sich diese Enzyme nicht nur vorwiegend in der Leber finden, sondern auch in anderen Zellen, insbesondere im Herzmuskel oder aber in den Endothelzellen, im Falle des GGT in den Endothelzel-

len bzw. in den Endothelzellen der Koronarien. Eine schon bestehende oder eine beginnende Schädigung des Herzmuskels kann somit schon frühzeitig erkannt werden.

Bezüglich der Bedeutung von Leberenzymen bei entzündlichen Prozessen zeigt sich, dass erhöhte Serumwerte von GPT und GGT ein Marker für Entzündung und oxidativen Stress unabhängig vom metabolischen Syndrom zu sein scheinen (Yamada et al., 2006). Inwieweit diese Bedeutungsverlagerung der ehemals nur auf die Leber bezogenen Enzyme auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten eine Rolle für die weitere Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen spielen wird, kann im Rahmen dieser Arbeit nur spekulativ angesprochen werden, bedarf aber unbedingt weiterer Erforschung. Bei den untersuchten Patienten der vorliegenden Doktorarbeit finden sich bei den GGT-, GPT- und GOT-Werten bis auf wenige Ausnahmen die höchsten Werte in den Typen A und B, insbesondere Typ B ist in allen drei Enzymen mit den höchsten Werten vertreten. Insbesondere in den Mittelwertvergleichen ist deutlich erkennbar, dass die Typen A und B gegenüber den Typen G und S bis zu dreifach höher sind. Die Signifikanz in den Unterschieden wird sowohl mit der ANOVA als auch mit dem H-Test aufgezeigt. Die Bonferroni-Korrektur bestätigt deutlich zudem einfache, hohe und höchste Signifikanz bei den Unterschieden. Dennoch sieht man, insbesondere wenn man die Mittelwert-Diagramme mit einbezieht, dass zwar die Unterschiede zwischen den gesunden und den gefährdeten Typen teils bedeutend sind, aber besonders bei GGT zwar tendenziell bei Typ B am höchsten, dennoch zwischen A und B nicht so gravierend sind. Das ist eine wichtige Information für die Betroffenen, besonders wenn man die Bedeutung von GGT kennt. Bei den GPT- und GOT-Werten ist eine klare Präferenz des Typ B erkennbar. Aufgrund der Vorhersage-

kraft dieser beiden Parameter für künftige kardiovaskuläre Ereignisse ist das eine sehr bedeutende Information für Patienten mit dem Mustertyp B.

5.3.5 Gruppe 5 (Nüchternglucose)

Belastungssituationen führen zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Das Adrenalin führt über einen Regelkreislauf zu einer verstärkten Inhibition von Insulin. Die Folge ist ein Anstieg des Glucosespiegels im Blut. Das sind physiologische Vorgänge von enormer evolutionärer Bedeutung. In einer Situation, in der die Möglichkeit zur Flucht über Leben und Tod entscheidet, ist die Bereitstellung von schnell verfügbaren Energieträgern ein Überlebensvorteil. Belastungssituationen führen somit zu einer Erhöhung des Glucosespiegels im Blut. Bei den vorliegenden Blutzuckermesswerten handelt es sich um Nüchternmessungen.

Permanent erhöhte Nüchternblutzuckerwerte können auf Veränderungen des Regelkreislaufs deuten. Sie können aber auch Folge entzündlich bedingter Alternationen der Langerhanszellen sein. Diabetes kann entweder Folge von entzündlichen Prozessen sein oder aber selbst einen entzündlichen Vorgang im Körper darstellen (Kumar et al., 2013).

Besonders auffällig beim Blutzucker der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ist, dass es in den Typen G und S überhaupt keine diabetisch veränderten Erhöhungen gibt. Auch grenzwertig erhöhte Blutzuckerwerte sind eher selten. In den Typen A und B hingegen finden sich, zwar geringe, aber dennoch vorhandene Fälle von Diabetes. Auffällig ist zudem, dass es in allen vier Mustertypen keine hypoglykämisch veränderten Werte gibt.

Die mit Abstand höchsten Werte finden sich bei Typ B. Dies zeigt auch der Mittelwertvergleich. Besonders eindrucksvoll ist dies in

den Mittelwert-Diagrammen zu sehen. Aufgrund der Bedeutung eines permanent erhöhten Zuckers und der sich daraus entwickelnden Gefahren für den Körper ist das eine wichtige Information für die Betroffenen. Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Blutzucker, CRP und GGT (Emdin et al., 2009), dann ist das eine möglicherweise lebenswichtige Information für betroffene Patienten.

5.3.6 Gruppe 6 (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride)

Der erste Parameter der Lipidwerte ist Cholesterin, ein wichtiger Baustein für die Membranen von Zellen. Eine Erhöhung des Cholesterinwerts kann bei Überangebot durch Nahrungsmittel verursacht sein, aber auch durch Erkrankungen oder durch entzündliche Veränderungen im Stoffwechsel bedingt sein. So ist die Atherosklerose bei genauerer Betrachtung ein entzündlicher Prozess (Libby, Rikker und Maseri, 2002). Erhöhungen der Lipidwerte im Blut können ebenfalls auf schon bestehende entzündliche Prozesse (auch im Rahmen einer Atherosklerose) hinweisen.

Initiale Schritte in der Atherogenese sind Hypertonie und Hypercholesterinämie. Beide können zu einer lokalen Aktivierung und Schädigung des arteriellen Gefäßendothels führen. Erhöhtes LDL-Cholesterin kann jedoch in Kombination mit anderen Risikofaktoren zu einer chronischen Schädigung des Endothels führen. Modifizierte (oxidierte) LDL sind ein zentraler Initiator in der Ausbildung von atherosklerotischen Plaques. Modifizierte LDL entstehen in der Gefäßwand selbst, aber auch in der Zirkulation. In der Gefäßwand nehmen Makrophagen und glatte Muskelzellen mittels ihrer Rezeptoren modifiziertes LDL auf und transportieren es aus der Gefäßwand. Bei einer Hypercholesterinämie sind die Makrophagen und glatten Muskelzellen überfordert, es resultiert die Anhäufung von Cholesterin und die Zellen werden zu Schaumzellen. Aus kaputten

Schaumzellen freigesetztes modifiziertes LDL führt zur Freisetzung von Phospholipiden, die ihrerseits Endothelzellen aktivieren. Aktivierte Endothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle und bewirken die Adhäsion von Monozyten und Lymphozyten an der Gefäßwand und die Wanderung in das darunter liegende Gewebe. Hohe LDL Werte erhöhen das Risiko, einen Herzinfarkt bzw. ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Erhöhte LDL-Werte stehen zudem in direkter Verbindung mit erhöhter Dicke der Intima media der Carotiden (Sun et al., 2000).

Erhöhte LDL-Oxidation ist vergesellschaftet mit KHK. Der Vorhersagewert von zirkulierenden oxidierten LDL kann zu den bekannten Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL, Diabetes, Hypertension und Rauchen addiert werden. Zirkulierende oxidierte LDL entstammen einer Oxidation in der Arterienwand. Sie induzieren Atherosklerose, indem sie eine Monozyteninfiltration und die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen fördern. Zusätzlich tragen sie zur Atherogenese bei, indem sie die Endothelzellen zur Apoptose anregen.

Im Gegensatz dazu sind HDL-Werte prognostisch wichtig, weil sie zur Reduktion des Risikos, an einer KHK zu erkranken, beitragen. HDL verhindert Atherosklerose, in dem es die stimulierenden Effekte der oxidierten LDL auf Monozyten umkehrt. Die negativen Effekte des LDL werden durch die positiven Effekte des HDL ausbalanciert. Umgekehrt kann LDL die positiven Effekte des HDL revidieren. Somit sind LDL und HDL Antagonisten bezüglich Atherogenese und Entwicklung kardiovaskuläre Erkrankungen (Mertens und Holvoet, 2001).

HDL-Erhöhungen sind mit einer verminderten Häufigkeit der KHK verbunden. Mit HDL in Verbindung stehende Enzyme haben möglicherweise Bedeutung beim Verhindern einer Oxidation von Lipi-

den in der Arterienwand und können teilweise zur inversen Beziehung von HDL und der Inzidenz atherosklerotisch bedingter Erkrankungen beitragen (Berliner et al., 1995).

Obwohl Cholesterin und LDL-Cholesterin die wichtigsten Faktoren bei der Atherogenese darstellen, spielen auch Triglyceride diesbezüglich eine entscheidende Rolle, da die endotheliale Dysfunktion sowie die Schaffung von oxidativem Stress durch einen unabhängigen und kumulativen Effekt einer postprandialen Hypertriglyceridämie und Hyperglykämie bedingt sind (Ceriello et al., 2002).

Die Lipide sind eine ganz besondere Parametergruppe. Zum einen besitzen sie Grenzwerte für gesunde und zum anderen für an kardiovaskulären Erkrankungen leidende Menschen. Die meisten Patienten, unabhängig vom Mustertyp, finden sich beim Cholesterin im Bereich der überhöhten bzw. sehr hohen Werte. Bei den LDL finden sich die meisten Patienten der Mustertypen A und B im grenzwertigen Bereich von 131-160 mg/dl, bei den Mustertyp G und S im normwertigen Bereich bis 130 mg/dl. Diese Grenzwerte gelten allerdings nur für Herzgesunde. Zu niedrige HDL-Werte finden sich bei den Mustertyp G und S fast gar nicht, während sie bei den Mustertypen A und B deutlich häufiger vorkommen. Während die Anzahl der Patienten in den Typen G und S bei Triglyceriden im überhöhten Bereich relativ niedrig ist, ist sie beim Typ B relativ hoch.

Betrachtet man die Maximalwerte, so finden sich die höchsten Werte sowohl bei Cholesterin, LDL, als auch insbesondere bei den Triglyceriden v.a. bei Patienten des Mustertyp B. Umgekehrt verhält es sich beim HDL. Aber auch hier sind die niedrigsten Werte beim Typ B zu finden. Die Mittelwertvergleiche zeigen genau diesen Trend, dass die höchsten Werte im Typ B vorhanden sind und bei HDL die niedrigsten. Besonders eindrucksvoll ist dieser Trend

zum Mustertyp B hin in den Diagrammen der Mittelwertvergleiche zu sehen.

5.4 Schlussfolgerungen

In der Fachliteratur (Maes et al., 1998; Austin, Patterson und Von Känel, 2011) wird bei Stresseinwirkung eine sog. Hämokonzentration beschrieben, mit einem Anstieg des Hämatokritwertes. Dieser Umstand wird dadurch erklärt, dass Plasma aus dem Intravasalraum abgepresst wird und es somit zu einem Anstieg der Konzentration der korpuskulären Anteile im Blut kommt. Doch die durch Messungen gewonnenen Erkenntnisse zeigen andere Ergebnisse. Ein bemerkenswerter Anstieg des Hämatokritwertes ist nicht zu beobachten. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanzen zwischen den in dieser Arbeit ermittelten Werten und den in der Fachliteratur beschriebenen könnte sein, dass hämatodynamische Änderungen bei Werten von bestimmten Parametern nach kurzfristiger Einwirkung von Stress gemessen wurden und im vorliegenden Fall diese Einwirkungen Wochen bis Monate zurückliegen.

Bewirkt also länger anhaltender Stress, wie beispielsweise bis zum Ausbruch von Burnoutsymptomen üblich, eine Veränderung der Blutwerte hin zu einer Entzündung? Zum jetzigen Zeitpunkt ist diese Frage nur schwer oder sogar nur spekulativ zu beantworten. Zur Beantwortung dieser Frage ist weitere Forschung unumgänglich. Möglicherweise ist auch die Erhöhung der Leberenzyme, insbesondere in Burnout-Patienten ein prädiktiver Marker für künftige kardiovaskuläre Ereignisse. Wenn die Erhöhungen der verschiedenen Parameter zum einen auf eine milde bis mittelschwere chronische Entzündung hinweisen, und auf den ersten Blick ansonsten zufällig erscheinen, so ist bei genauerer Betrachtung, vor allem wenn man die Literatur der letzten zehn Jahre einbezieht, ein voll-

kommen anderes Bild erkennbar. Burnout scheint ein hoch komplexes Krankheitsbild zu sein, das erst im Zusammenspiel mit allen Parametern seine vernetzte Struktur aufzeigt und damit eine potentielle Erklärung liefert, warum Burnout solch fatale Folgen haben kann, wenn es nicht rechtzeitig bzw. adäquat behandelt wird.

Ein Teil der von Burnout betroffenen Patienten scheint in der Tat an einer zwar milden bis mittelschwer ausgeprägten, aber dafür chronischen Entzündung zu leiden. Eine akute systemische Entzündung stellt für den betroffenen Organismus eine Gefahr dar, eine chronische, wenn auch milde, systemische Entzündung hingegen schädigt den Wirtsorganismus permanent. Dies zieht viele Erkrankungen nach sich. Unter diesem Aspekt ist Burnout mehr als nur eine psychosomatische Erkrankung, da die langfristigen Effekte für den Einzelnen nicht vorhersehbar sind. Sie können von Hypertension über mentale Störungen bis hin zu konkreten, ernsthaften organischen Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen, reichen. Sogar die Entwicklung von Malignomen ist nicht ausgeschlossen. Betrachtet man die erhöhten bzw. pathologisch veränderten Parameter als Nester, so sieht man, dass alle miteinander verbunden sind. Es entsteht das Bild eines großen Netzes mit einer im Zentrum sitzenden Spinne, die Einfluss auf viele Folgeerkrankungen ausübt.

Auch wenn das Burnout aktuell im ICD-10 nicht als eigenständige Diagnose geführt wird und als eigenständiges Krankheitsbild zur Zeit sehr umstritten ist, ist weitere Forschung unter dem Aspekt der chronischen, systemischen Entzündung aufgrund der möglicherweise fatalen Folgen für betroffene Individuen dringend anzuraten. Nachdem alle 15 Parameter sowohl entzündlich verändert als auch überwiegend mit dem Mustertyp B des AVEM vergesellschaftet sind, erscheint ein direkter Zusammenhang zwischen Entzündung und Burnout-Gefährdungstyp B sehr wahrscheinlich. Somit besteht dringender Verdacht, dass Burnout in direktem Zusammenhang zu

entzündlichen Prozessen im Körper in ihren schwersten Ausprägungsformen steht.

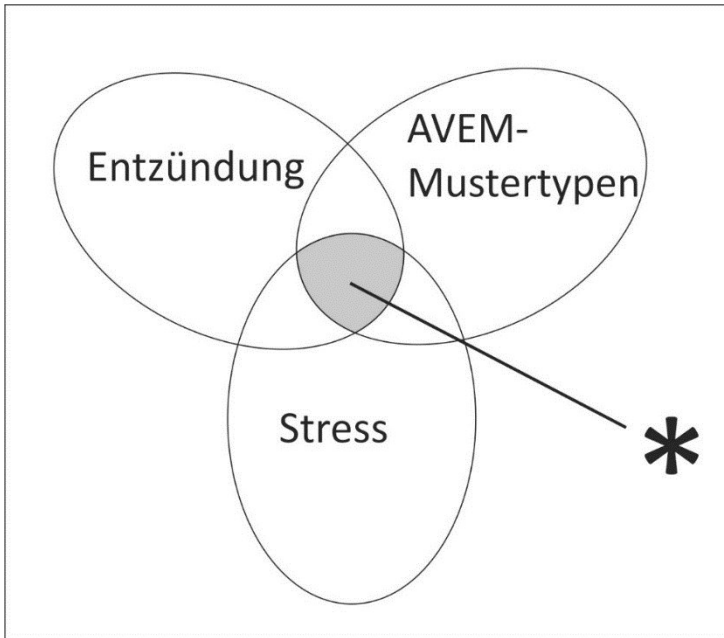


Abb. 16 – Zusammenspiel von Stress, Burnout und Entzündung

Es zeigt sich, dass insbesondere der Mustertyp B (in Abb. 16 mit einem Sternchen gekennzeichnet) sowohl von Stress als auch von Entzündungsfolgen betroffen ist. Man könnte diesen Mustertyp in diesem Fall auch als speziellen Gefährdungstyp bezeichnen.

Ob die Patienten die entzündlichen Veränderungen ohne Stress-
einwirkung entwickelt hätten und ob sich daraus Burnout ergeben

hätte oder ob Burnout die entzündlichen Prozesse befeuert und aufrechterhält, darüber kann diese Arbeit keine Auskunft erteilen. Was sich aber mit Sicherheit sagen lässt, ist die Tatsache, dass ein bestimmter Prozentsatz von Stresspatienten mit einem hohen Burnout-Risiko entzündliche Prozesse in sich trägt, die in ihrer Schwere nachweisbar deutlich ernster (mit deutlich höheren Werten und stärkerer Ausprägung) sind als bei allen anderen Patientengruppen.

Diese entzündlichen Prozesse tragen dazu bei, dass schon vorhandene Erkrankungen zusätzlich befeuert werden. Auch schädliche Nebenwirkungen von Medikamenten sind bei Patienten mit Burnout potenziert. Die Werte von Burnout-Patienten, die schon an organischen Erkrankungen leiden, sind nochmals erhöht.

Bedeutsam ist diese Entdeckung insofern, dass chronische Entzündungen, unabhängig von ihrem Schweregrad, teils gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen haben können. Die Entwicklung schwerer Erkrankungen, wie KHK, Diabetes, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose oder sogar Neoplasien ist im Verlauf nicht auszuschließen, sondern eher zu befürchten.

Die Erforschung dieses Phänomens ist aus Sicht der Betroffenen mehr als wichtig und dringend.

6. Zusammenfassung:

Hintergrund:

Die heutige Gesellschaft wird mehr und mehr durch Stress beeinflusst. Stress ist überall und beinahe unvermeidlich. Doch übermäßiger Stress macht krank.

Druck am Arbeitsplatz, ein Übermaß an Arbeit und der Mangel an Erholungsmöglichkeiten führen zu emotionaler Erschöpfung, zur Entwicklung von Zynismus und zur verminderten professionellen Effizienz. Dieser Symptomkomplex wird auch als Burnout bezeichnet.

Davon betroffene Menschen bedürfen spezieller Therapien und bleiben der Arbeit fern. Somit ist Burnout nicht nur ein gesellschaftliches Problem, es entwickelt sich zunehmend zu einem wirtschaftlichen Faktor, der nicht unterschätzt werden sollte.

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass kurzfristiger Stress zu vorübergehenden Veränderungen bestimmter Blutwerte führt.

Es stellt sich die Frage, ob Patienten, die längerfristigen Stress ausgesetzt waren und die nachweislich einer Risikogruppe für die Entwicklung von Burnout angehören, ebenfalls veränderte Blutwerte aufweisen. Von zusätzlichem Interesse war, ob bei Vorhandensein einer entzündlichen Veränderung im Blut sich diese einem bestimmten Mustertyp im AVEM zuordnen lassen könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob man bei Patienten einer psychosomatischen Klinik Anzeichen von entzündlichen Veränderungen im Blut nachweisen kann. Dabei handelt es sich um

eine retrospektive Untersuchung bereits vorhandener Blutwerte aus der Datenbank der Heiligenfeld-Kliniken.

Menschen, die aufgrund psychischer Überlastung die Heiligenfeld-Kliniken aufsuchten, wurden mithilfe eines AVEM-Fragebogens (arbeitsbezogenes Verhaltens- und Erlebnismuster) in einen der vier möglichen Mustertypen eingeordnet, zusätzlich wurde ihnen Blut abgenommen.

Bei der Blutabnahme wurden neben dem Blutbild, auch Glukose, Leberenzyme und der Grundstatus der Lipide (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) bestimmt. Die Werte dieser Parameter sowie der Mustertyp aus AVEM standen für jeden Patienten zur Verfügung.

Parameter, die einen Hinweis auf eine entzündliche Veränderung im Körper geben können, wurden speziell ausgewählt:

- Leukozyten und Thrombozyten
- Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
- MCV und MCH
- GGT, GPT, GOT
- Glucose (nüchtern)
- Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyceride

Zur besseren statistischen Vergleichbarkeit wurden die Stichprobengrößen nach der jeweils kleinsten Gruppe ausgerichtet.

Ergebnisse:

Alle ausgewählten 15 Parameter konnten bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten im Sinne einer Entzündung verändert nachgewiesen werden.

Veränderungen der Blutwerte fanden sich in allen vier Mustertypen gleichermaßen. Ihre Mittelwerte waren annähernd gleich.

Erst bei näherer Betrachtung der Minimal- bzw. Maximalwerte war eine klare Trennung der Gruppenunterschiede möglich. Höchstwerte kommen fast ausschließlich in den Mustertypen A und B vor ($p < 0,001$).

Diskussion:

Jeder der ausgewählten 15 Parameter für sich zeigt Veränderungen, die im Rahmen eines entzündlichen Prozesses so zu erwarten wären.

Doch nicht nur Entzündungen führen zu den gefundenen Veränderungen, es kann auch eine Vielzahl anderer Ursachen dafür infrage kommen. Die wichtigsten Ursachen sind organische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Alkoholmissbrauch und maligne Erkrankungen.

Doch unsere Patienten gehören mit ihrem Durchschnittsalter von 46 Jahren nicht zum Formenkreis der multimorbiden Patienten. Werte von Patienten mit im Vorfeld bekannten organischen Erkrankungen wurden zur Untersuchung nicht herangezogen. Genauso wurden Werte, die auf eine Ursache organischer Genese hindeuten (Extremwerte), aus der Beurteilung herausgenommen.

Es zeigt sich das Muster einer moderat ausgeprägten, chronischen Entzündung. Von dieser sind nicht alle Patienten betroffen, sondern nur ein bestimmter relativ kleiner Prozentsatz (6-15 %). Allerdings ist dieser Prozentsatz in allen Gruppen gleich, er unterscheidet sich bezüglich der Gruppenzugehörigkeit lediglich in der Stärke der Ausprägung. So sind gleichermaßen nach dem AVEM als gesund beurteilte wie auch als Burnout gefährdete Menschen betroffen. Werden zusätzlich die Extremwerte der einzelnen Parameter betrachtet, zeigt sich eine klare Häufung pathologisch veränderter Maximal- bzw. Minimalwerte beim Mustertyp B.

Eine konstante, wenn auch milde Entzündung birgt viele Risiken, da sie schädigenden Einfluss auf den Organismus ausübt. Die Folgen können weitreichend sein und Organschäden, aber auch Mutationen und somit eine Karzinomgenese begünstigen.

Weitergehende Forschungen auf diesem Gebiet sollten im Interesse aller Betroffenen durchgeführt werden, um bestehende Therapiemöglichkeiten zu verbessern und sie um neue zu erweitern.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbitt, K. B., & Nash, G. B. (2003). Rheological properties of the blood influencing selectin-mediated adhesion of flowing leukocytes. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 285(1), H229. doi:10.1152/ajpheart.00408.2002
2. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, & Silber JH. (2002). Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA*, 288(16), 1987–1993. doi:10.1001/jama.288.16.1987
3. Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*, 124(4), 783–801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015
4. Al'Abadie, M. S., Kent, G. G., & Gawkrödger, D. J. (1994). The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *British Journal of Dermatology*, 130(2), 199–203. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb02900.x
5. Alarcon, G., Eschleman, K. J., & Bowling, N. A. (2009). Relationships between personality variables and burnout: A meta-analysis. *Work & Stress*, 23(3), 244–263. doi:10.1080/02678370903282600
6. Aneshensel, C. S. (1982). Stress and Depression. *Archives of General Psychiatry*, 39(12), 1392. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290120028005
7. Austin, A., Patterson, S., & Känel, R. (2011). Hemoconcentration and Hemostasis During Acute Stress: Interacting and Independent Effects. *Annals of Behavioral Medicine*, 42(2), 153–173. doi:10.1007/s12160-011-9274-0
8. Baer, A. N., Dessypris, E. N., Goldwasser, E., & Krantz, S. B. (1987). Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *British Journal of Haematology*, 66(4), 559–564. doi:10.1111/j.1365-2141.1987.tb01344.x

9. Bakker, A. B., Van Der Zee, Karen I., Lewig, K. A., & Dollard, M. F. (2006). The Relationship Between the Big Five Personality Factors and Burnout: A Study Among Volunteer Counselors. *The Journal of Social Psychology*, 146(1), 31–50. doi:10.3200/SOCP.146.1.31-50
10. Bárány, P. (2001). Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(2), 224–227. doi:10.1093/ndt/16.2.224
11. Barton, G. M. (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 413–420. doi:10.1172/JCI34431
12. Berliner, J. A., Navab, M., Fogelman, A. M., Frank, J. S., Demmer, L. L., Edwards, P. A., ...Lusis, A. J. (1995). Atherosclerosis: Basic Mechanisms: Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation*, 91(9), 2488–2496. doi:10.1161/01.CIR.91.9.2488
13. BKK Bundesverband, Kronprinzenstraße 6, 45128 Essen. (2012). *BKK-Fakten Spiegel 05-2012*. Essen.
14. Boilard, E., Nigrovic, P. A., Larabee, K., Watts, Gerald F. M., Coblyn, J. S., Weinblatt, M. E., ...Lee, D. M. (2010). Platelets Amplify Inflammation in Arthritis via Collagen-Dependent Microparticle Production. *Science*, 327(5965), 580–583. doi:10.1126/science.1181928
15. Cámara, R. J. A., Ziegler, R., Begré, S., Schoepfer, A. M., & Känel, R. von. (2009). The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease: Quality Assessment of Methods of 18 Prospective Studies and Suggestions for Future Research. *Digestion*, 80(2), 129–139. Retrieved from <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000226087>
16. Cannon, W. B. (1915). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York, NY: D. Appleton & Company.
17. Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York, NY: W W Norton & Co.
18. Celsus, A. C. (ca. 25 n. Chr.). *De Medicina*.

19. Ceriello, A., Taboga, C., Tonutti, L., Quagliaro, L., Piconi, L., Bais, B., ...Motz, E. (2002). Evidence for an Independent and Cumulative Effect of Postprandial Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia on Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Generation: Effects of Short- and Long-Term Simvastatin Treatment. *Circulation*, 106(10), 1211–1218. doi:10.1161/01.CIR.0000027569.76671.A8
20. Chen, S., & Springer, T. A. (2001). Selectin receptor–ligand bonds: Formation limited by shear rate and dissociation governed by the Bell model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(3), 950–955. doi:10.1073/pnas.98.3.950
21. Chida, Y., Hamer, M., & Steptoe, A. (2008). A Bidirectional Relationship Between Psychosocial Factors and Atopic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, 70(1), 102–116. doi:10.1097/PSY.0b013e31815c1b71
22. Cohnheim, J. (1867). Ueber Entzündung und Eiterung. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 40(1-2), 1-79. doi:10.1007/BF02968135
23. Cooper, C. L., & Dewe, P. (2004). *Stress*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
24. Cooper, C. L., & Faragher, E. B. (1993). Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. *Psychological Medicine*, 23(03), 653–662. doi:10.1017/S0033291700025435
25. Cotran, R. S., & Mayadas-Norton, T. (1998). Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol Biol (Paris)*, 46(3), 164-170.
26. Dave, N. D., Xiang, L., Rehm, K. E., & Marshall, G. D. (2011). Stress and Allergic Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(1), 55–68. doi:10.1016/j.iac.2010.09.009
27. Dhingra, R., Gona, P., Wang, T. J., Fox, C. S., D'Agostino, Ralph B Sr, & Vasan, R. S. (2010). Serum gamma-glutamyl

transferase and risk of heart failure in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(9), 1855–1860. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207340

28. Digman, J. M. (1990). Personality Structure: Emergence of the Five-Factor Model. *Annu. Rev. Psychol.*, 41(1), 417–440. doi:10.1146/annurev.ps.41.020190.002221
29. Dole, V. S., Bergmeier, W., Mitchell, H. A., Eichenberger, S. C., & Wagner, D. D. (2005). Activated platelets induce Weibel-Palade–body secretion and leukocyte rolling in vivo: role of P-selectin. *Blood*, 106(7), 2334–2339. doi:10.1182/blood-2005-04-1530
30. Drayton, D. L., Liao, S., Mounzer, R. H., & Ruddle, N. H. (2006). Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol*, 7(4), 344–353. doi:10.1038/ni1330
31. Emdin, M., Passino, C., Michelassi, C., Donato, L., Pompella, A., & Paolicchi, A. (2009). Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 136(1), 80–85. doi:10.1016/j.ijcard.2008.04.030
32. Eroglu, S., Sade, L. E., Polat, E., Bozbas, H., Ulus, T., & Mu-derrisoglu, H. (2011). Association Between Serum Gamma-Glutamyltransferase Activity and Carotid Intima-Media Thick-ness. *Angiology*, 62(2), 107–110. doi:10.1177/0003319710386471
33. Frenette, P. S., Johnson, R. C., Hynes, R. O., & Wagner, D. D. (1995). Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an in-teraction mediated by endothelial P-selectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(16), 7450–7454.
34. Freudenberger, H. J. (1974). Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues*, 30(1), 159–165. doi:10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
35. Freudenberger, H. J., & Richelson, G. (1980). *Burn-out*. Ban-tam Books New York.

36. Ganz, T. (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3), 783–788. doi:10.1182/blood-2003-03-0672
37. Ganz, T. (2006). Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 46(5), 554–557. doi:10.1002/pbc.20656
38. Ganz, T. (2011). Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 117(17), 4425–4433. doi:10.1182/blood-2011-01-258467
39. Gauci, M., King, M. G., Saxarra, H., Tulloch, B. J., & Husband, A. J. (1993). A Minnesota Multiphasic Personality Inventory profile of women with allergic rhinitis. *Psychosomatic medicine*, 55(6), 533–540.
40. Goodkin, K., Antoni, M., & Blaney, P. (1986). Issue 1. Stress and hopelessness in the promotion of cervical intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Journal of Psychosomatic Research*, (30), 67–76.
41. Häggglöf, B., Blom, L., Dahlquist, G., Lönnberg, G., & Sahlin, B. (1991). The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia*, 34(8), 579–583. doi:10.1007/BF00400277
42. Hawkins, N. G., Davies, R., & Holmes, T. H. (1957). Evidence of psychosocial factors in the development of pulmonary tuberculosis. *American review of tuberculosis*, 75(5), 768–780.
43. Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
44. Hundelshausen, P. von, & Weber, C. (2007). Platelets as Immune Cells: Bridging Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 100(1), 27–40. doi:10.1161/01.RES.0000252802.25497.b7

45. Ioannou, G. N. (2008). Implications of Elevated Serum Alanine Aminotransferase Levels: Think Outside the Liver. *Gastroenterology*, 135(6), 1851–1854. doi:10.1053/j.gastro.2008.11.005
46. Jacobs, J. R., & Bovasso, G. B. (2000). Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychological Medicine*, 30(03), 669–678. Retrieved from href="http://dx.doi.org/10.1017/S0033291799002020
47. Jern, C., Wadenvik, H., Mark, H., Hallgren, J., & Jern, S. (1989). Haematological changes during acute mental stress. *British Journal of Haematology*, 71(1), 153–156. doi:10.1111/j.1365-2141.1989.tb06290.x
48. Jung, C. H., Yu, J. H., Bae, S. J., Koh, E. H., Kim, M.-S., Park, J.-Y., ...Lee, W. J. (2011). Serum gamma-glutamyltransferase is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Clinical Endocrinology*, 75(3), 328–334. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04060.x
49. Klinger, Matthias H F, & Jelkmann, W. (2002). Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 22(9), 913–922. doi:10.1089/10799900260286623
50. Kokkinos, C. M. (2007). Job stressors, personality and burnout in primary school teachers. *British Journal of Educational Psychology*, 77(1), 229–243. doi:10.1348/000709905X90344
51. Kozakova, M., Palombo, C., Paterni Eng, M., Dekker, J., Flyvbjerg, A., Mitrakou, A., ...and the RISC Investigators. (2012). Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology*, 55(5), 1406–1415. doi:10.1002/hep.25555
52. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2005). Acute and chronic inflammation. *Robbins basic pathology*, 8, 31–58.

53. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Robbins, S. L. (2013). *Robbins basic pathology* (9th ed). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
54. Lee, D. S., Evans, J. C., Robins, S. J., Wilson, P. W., Albano, I., Fox, C. S., ...Vasan, R. S. (2007). Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk: The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(1), 127–133. doi:10.1161/01.ATV.0000251993.20372.40
55. Lee, D.-H. (2006). Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women. *European Heart Journal*, 27(18), 2170–2176. doi:10.1093/eurheartj/ehl086
56. Lee, M. (2013). *Basic skills in interpreting laboratory data* (5th ed). Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists.
57. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143. doi:10.1161/hc0902.104353
58. Maes, M., Van Der Planken, Marc, van Gastel, A., Bruyland, K., van Hunsel, F., Neels, H., ...Scharpé, S. (1998). Influence of academic examination stress on hematological measurements in subjectively healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 80(3), 201–212. doi:10.1016/S0165-1781(98)00059-6
59. Majno, G. (1992). Maude Abbott Lecture--1991. The capillary then and now: an overview of capillary pathology. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 5(1), 9–22.
60. Majno, G. (1975). *The healing hand: Man and wound in the ancient world*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
61. Majno, G., & Joris, I. (2004). *Cells, tissues, and disease: Principles of general pathology* (2nd ed). New York: Oxford University Press.

62. Malhotra, S., & Mehta, V. (2008). Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 74(6), 594–599. doi:10.4103/0378-6323.45100
63. Maslach, C. (1976). Burned-out. *Human behavior*, 5 (??), 16–22, (5), 16–22.
64. Maslach, C. (2003). Job Burnout: New Directions in Research and Intervention. *Current Directions in Psychological Science*, 12(5), 189–192. doi:10.1111/1467-8721.01258
65. Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981). The measurement of experienced burnout. *Journal of Organizational Behavior*, 2(2), 99–113. doi:10.1002/job.4030020205
66. Maslach, C., & Leiter, M. P. (op. 1997). *The truth about burnout: How organizations cause personal stress and what to do about it*. San Francisco: Jossey Bass.
67. Maslach, C., & Leiter, M. P. (2006). *Stress and Quality of Working Life: Current Perspectives in Occupational Health*: IAP.
68. Maslach, C., Schaufeli, W. B., & Leiter, M. P. (2001). JOB BURNOUT. *Annu. Rev. Psychol.*, 52(1), 397–422. doi:10.1146/annurev.psych.52.1.397
69. Mason, J. E., Starke, R. D., & Van Kirk, John E. (2010). Gamma-Glutamyl Transferase: A Novel Cardiovascular Risk BioMarker. *Preventive Cardiology*, 13(1), 36–41. doi:10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x
70. Matzinger, P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science (New York, N*, 296(5566), 301–305. doi:10.1126/science.1071059
71. Maunder, R. G., & Levenstein, S. (2008). The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Current molecular medicine*, 8(4), 247–252.
72. Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2005). Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 54(10), 1481–1491. doi:10.1136/gut.2005.064261

73. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. doi:10.1038/nature07201
74. Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771–776. doi:10.1016/j.cell.2010.03.006
75. MERTENS, A. N., & HOLVOET, P. (2001). Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal*, 15(12), 2073–2084. doi:10.1096/fj.01-0273rev
76. Meyer, A. (1919). The life chart and the obligation of specifying positive data in psychopathological diagnosis.: Contributions to medical and biological research dedicated to Sir William Osler in honour of his seventieth birthday July 12 1919, 1128–1133.
77. Mischler, K., Fischer, J. E., Zraggen, L., Kudielka, B. M., Preckel, D., & Känel, R. von. (2005). The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men. *Life Sciences*, 77(10), 1166–1179. doi:10.1016/j.lfs.2005.03.006
78. Mooy, J. M., Vries, H. de, Grootenhuys, P. A., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (2000). Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 23(2), 197–201. doi:10.2337/diacare.23.2.197
79. Muldoon MF, Bachen EA, Manuck SB, Waldstein SR, Bricker PL, & Bennett JA. (1992). Acute cholesterol responses to mental stress and change in posture. *Archives of Internal Medicine*, 152(4), 775–780. doi:10.1001/archinte.1992.00400160079015
80. Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameneva M, Raible R, & Manuck SB. (1995). Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. *Archives of Internal Medicine*, 155(6), 615–620. doi:10.1001/archinte.1995.00430060077009
81. Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846–852. doi:10.1038/nature01320
82. Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., & Ganz, T. (2004). IL-6 mediates

hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1271–1276. doi:10.1172/JCI20945

83. Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., ...Kaplan, J. (2004). Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*, 306(5704), 2090–2093. doi:10.1126/science.1104742
84. Paykel, E. S., & Hollyman, J. A. (1984). Life events and depression — a psychiatric view. *Trends in Neurosciences*, 7(12), 478–481. doi:10.1016/S0166-2236(84)80259-3
85. Pearson, M. J., & Lipowsky, H. H. (2000). Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary venules of rat mesentery. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 279(4), H1460.
86. Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 7(10), 803–815. doi:10.1038/nri2171
87. Poghosyan, L., Clarke, S. P., Finlayson, M., & Aiken, L. H. (2010). Nurse burnout and quality of care: Cross-national investigation in six countries. *Research in Nursing & Health*, 33(4), 288–298. doi:10.1002/nur.20383
88. Rahe, R. H., Meyer, M., Smith, M., Kjaer, G., & Holmes, T. H. (1964). SOCIAL STRESS AND ILLNESS ONSET. *Journal of psychosomatic research*, 54, 35–44.
89. Reiche, Edna Maria Vissoci, Nunes, Sandra Odebrecht Vargas, & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 5(10), 617–625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9
90. Rock, K. L., Latz, E., Ontiveros, F., & Kono, H. (2010). The Sterile Inflammatory Response. *Annu. Rev. Immunol.*, 28(1), 321–342. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101311

91. Rosengren, A., Hawken, S., Ôunpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A., ... Yusuf, S. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 953–962. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0
92. Sandberg, S., Paton, J. Y., Ahola, S., McCann, D. C., McGuinness, D., Hillary, C. R., & Oja, H. (2000). The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *The Lancet*, 356(9234), 982–987. doi:10.1016/S0140-6736(00)02715-X
93. Schaarschmidt, U. (2006). AVEM - ein persönlichkeitsdiagnostisches Instrument für die berufsbezogene Rehabilitation. In *Arbeitskreis Klinische Psychologie in der Rehabilitation BDP*, 59–82.
94. Schaarschmidt, U., & Fischer, A. (1996). *AVEM: arbeitsbezogene Verhaltens-und Erlebnismuster*: Swets Test Services.
95. Schindhelm, R. K., Dekker, J. M., Nijpels, G., Bouter, L. M., Stehouwer, Coen D. A., Heine, R. J., & Diamant, M. (2007). Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*, 191(2), 391–396. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.006
96. Schindhelm, R. K., Diamant, M., Dekker, J. M., Tushuizen, M. E., Teerlink, T., & Heine, R. J. (2006). Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22(6), 437–443. doi:10.1002/dmrr.666
97. Scott, A., Khan, K. M., Cook, J. L., & Duronio, V. (2004). What is “inflammation”? Are we ready to move beyond Celsus? *British Journal of Sports Medicine*, 38(3), 248–249. doi:10.1136/bjism.2003.011221
98. Semple, J. W., Italiano, J. E., & Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 11(4), 264–274. doi:10.1038/nri2956

99. Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol*, 6(12), 1191–1197. doi:10.1038/ni1276
100. Seyle, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, (138), 32.
101. Seyle, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *Br. Med. J.*, (1), 1383–1392.
102. Seyle, H., & Fortier, C. (1950). Adaptive reaction to stress. *Psychosomatic medicine*, 12(3), 149–157.
103. Siddiqui, M. Shadab, Sterling, R. K., Luketic, V. A., Puri, P., Stravitz, R. Todd, Bouneva, I., ...Sanyal, A. J. (2013). Association Between High-Normal Levels of Alanine Aminotransferase and Risk Factors for Atherogenesis. *Gastroenterology*, 145(6), 1271–1279.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.036
104. Smyth, S. S., Mcever, R. P., Weyrich, A. S., Morrell, C. N., Hoffman, M. R., Arepally, G. M., ...FOR THE 2009 PLATELET COLLOQUIUM PARTICIPANTS. (2009). Platelet functions beyond hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(11), 1759–1766. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x
105. Stenström, U., Wikby, A., Hörnquist, J. O., & Andersson, P.-O. (1993). Recent life events, gender, and the control of diabetes mellitus. *General Hospital Psychiatry*, 15(2), 82–88. doi:10.1016/0163-8343(93)90101-S
106. Sun, P., Dwyer, K. M., Merz, C. Noel Bairey, Sun, W., Johnson, C. Anderson, Shircore, A. M., & Dwyer, J. H. (2000). Blood Pressure, LDL Cholesterol, and Intima-Media Thickness: A Test of the “Response to Injury” Hypothesis of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(8), 2005–2010. doi:10.1161/01.ATV.20.8.2005
107. Swider, B. W., & Zimmerman, R. D. (2010). Born to burnout: A meta-analytic path model of personality, job burnout, and work outcomes. *Journal of Vocational Behavior*, 76(3), 487–506. doi:10.1016/j.jvb.2010.01.003

108. Tache, J., & Seyle, H. (1985). On stress and coping mechanisms. *Issues in Mental Health Nursing*, (7), 3–24.
109. Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
110. Thomas, L. (2012). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* (8., Aufl). Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft.
111. Toker, S., Melamed, S., Berliner, S., Zeltser, D., & Shapira, I. (2012). Burnout and Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Study of 8838 Employees. *Psychosomatic Medicine*, 74(8), 840–847. doi:10.1097/PSY.0b013e31826c3174
112. van Hemelrijck, M., Jassem, W., Walldius, G., Fentiman, I. S., Hammar, N., Lambe, M., ...Holmberg, L. (2011). Gamma-glutamyltransferase and risk of cancer in a cohort of 545,460 persons – the Swedish AMORIS study. *European Journal of Cancer*, 47(13), 2033–2041. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.010
113. Verena Bauer, Sven Bungard, Dagmar Hertle, Karin Kliner, Christin Tewes, Andrea Trümner. (2012). *BKK Gesundheitsreport 2012*. Essen.
114. Vincent, K. R., & Rosenstock, H. A. (1979). The relationship between stressful life events and hospitalized adolescent psychiatric patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 40(6), 262–264.
115. Viner, R., McGrath, M., & Trudinger, P. (1996). Family stress and metabolic control in diabetes. *Archives of Disease in Childhood*, 74(5), 418–421. doi:10.1136/ad.74.5.418
116. Virchow, R. (1858). *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre* (1st ed.). Berlin: Hirschwald.
117. Wagner, D. D., & Burger, P. C. (2003). Platelets in inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(12), 2131–2137. doi:10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC

118. Wahed, M., Corser, M., Goodhand, J. R., & Rampton, D. S. (2010). Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(4), 664–669. doi:10.1002/ibd.21098
119. Waller, A. (1846). LVIII. Microscopic observation on the perforation of the capillaries by the corpuscles of the blood, and on the origin of mucus and pus-globules. *Philosophical Magazine Series 3*, 29(195), 397–405. doi:10.1080/14786444608645527
120. Wannamethee, S. G., Lennon, L., & Shaper, A. G. (2008). The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis*, 201(1), 168–175. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.019
121. Weiss, G., & Goodnough, L. T. (2005). Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*, 352(10), 1011–1023. doi:10.1056/NEJMra041809
122. Weyrich, A. S., Lindemann, S., & Zimmerman, G. A. (2003). The evolving role of platelets in inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(9), 1897–1905. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00304.x
123. Yamada, J., Tomiyama, H., Yambe, M., Koji, Y., Motobe, K., Shiina, K., ... Yamashina, A. (2006). Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 189(1), 198–205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.036
124. Yun, K. E., Shin, C. Y., Yoon, Y. S., & Park, H. S. (2009). Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis*, 205(2), 533–537. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.012
125. Zarbock, A., Polanowska-Grabowska, R. K., & Ley, K. (2007). Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood reviews*, 21(2), 99–111. doi:10.1016/j.blre.2006.06.001

126. Zellars, K. L., Perrewé, P. L., & Hochwarter, W. A. (2000). Burn-out in Health Care: The Role of the Five Factors of Personality. *Journal of Applied Social Psychology*, 30(8), 1570–1598. doi:10.1111/j.1559-1816.2000.tb02456.x

Anhang:

AVEM (66 Fragen)

Arbeitsbezogene Verhaltens- und Erlebensmuster (AVEM)
(Schaarschmidt & Fischer, 1996)

1.	Die Arbeit ist für mich der wichtigste Lebensinhalt.
2.	Ich möchte beruflich weiter kommen, als es die meisten meiner Bekannten geschafft haben.
3.	Wenn es sein muss, arbeite ich bis zur Erschöpfung.
4.	Meine Arbeit soll stets ohne Fehl und Tadel sein.
5.	Zum Feierabend ist die Arbeit für mich vergessen.
6.	Wenn ich keinen Erfolg habe, resigniere ich schnell.
7.	Für mich sind Schwierigkeiten dazu da, dass ich sie überwinde.
8.	Mich bringt so leicht nichts aus der Ruhe.
9.	Mein bisheriges Berufsleben war recht erfolgreich.
10.	Mit meinem bisherigen Leben kann ich zufrieden sein.
11.	Mein Partner /meine Partnerin ₁ zeigt Verständnis für meine Arbeit. bzw. die Person, zu der die engste persönliche Bindung besteht.
12.	Die Arbeit ist mein Ein und Alles.
13.	Berufliche Karriere bedeutet mir wenig.
14.	Bei der Arbeit kenne ich keine Schonung.
15.	Ich kontrolliere lieber noch dreimal nach, als dass ich fehlerhafte Arbeitsergebnisse abliefere.
16.	Auch in der Freizeit beschäftigen mich viele Arbeitsprobleme.
17.	Misserfolge kann ich nur schwer verkraften.
18.	Wenn mir etwas nicht gelingt, sage ich mir: Jetzt erst recht!
19.	Ich bin ein ruheloser Mensch.
20.	In meiner bisherigen Berufslaufbahn habe ich mehr Erfolge als Enttäuschungen erlebt.
21.	Im Großen und Ganzen bin ich glücklich und zufrieden.
22.	Meine Familie interessiert sich nur wenig für meine Arbeitsprobleme.
23.	Ich könnte auch ohne meine Arbeit ganz glücklich sein.
24.	Was meine berufliche Entwicklung angeht, so halte ich mich für ziemlich ehrgeizig.

25.	Ich arbeite wohl mehr als ich sollte.
26.	Bei meiner Arbeit habe ich den Ehrgeiz, keinerlei Fehler zu machen.
27.	Nach der Arbeit kann ich ohne Probleme abschalten.
28.	Berufliche Fehlschläge können mich leicht entmutigen.
29.	Misserfolge werfen mich nicht um, sondern veranlassen mich zu noch stärkerer Anstrengung.
30.	Ich glaube, dass ich ziemlich hektisch bin.
31.	Wirkliche berufliche Erfolge sind mir bisher versagt geblieben.
32.	Ich habe allen Grund, meine Zukunft optimistisch zu sehen.
33.	Von meinem Partner/ meiner Partnerin wünschte ich mir mehr Rücksichtnahme auf meine beruflichen Aufgaben und Probleme.
34.	Ich brauche die Arbeit wie die Luft zum Atmen.
35.	Ich strebe nach höheren beruflichen Zielen als die meisten anderen.
36.	Ich neige dazu, über meine Kräfte hinaus zu arbeiten.
37.	Was immer ich tue, es muss perfekt sein.
38.	Feierabend ist Feierabend, da verschwende ich keinen Gedanken mehr an die Arbeit.
39.	Wenn ich in der Arbeit erfolglos bin, deprimiert mich das sehr.
40.	Ich bin mir sicher, dass ich auch die künftigen Anforderungen des Lebens gut bewältigen kann.
41.	Ich glaube, ich bin ein ruhender Pol in meinem Umfeld.
42.	In meiner beruflichen Entwicklung ist mir bisher fast alles gelungen.
43.	Ich kann mich über mein Leben in keiner Weise beklagen.
44.	Bei meiner Familie finde ich jede Unterstützung.
45.	Ich wüsste nicht, wie ich ohne Arbeit leben sollte.
46.	Für meine berufliche Zukunft habe ich mir viel vorgenommen.
47.	Mein Tagesablauf ist durch chronischen Zeitmangel bestimmt.
48.	Für mich ist die Arbeit erst dann getan, wenn ich rundum mit dem Ergebnis zufrieden bin.
49.	Arbeitsprobleme beschäftigen mich eigentlich den ganzen Tag.
50.	Ich verliere leicht den Mut, wenn ich trotz Anstrengung keinen Erfolg habe.
51.	Ein Misserfolg kann bei mir neue Kräfte wecken.
52.	Ich kann mich in fast allen Situationen ruhig und bedächtig verhalten.
53.	Mein bisheriges Leben ist durch beruflichen Erfolg gekennzeichnet.
54.	Von manchen Seiten des Lebens bin ich ziemlich enttäuscht.

55.	Manchmal wünschte ich mir mehr Unterstützung durch die Menschen meiner Umgebung.
56.	Es gibt Wichtigeres im Leben als die Arbeit.
57.	Beruflicher Erfolg ist für mich ein wichtiges Lebensziel.
58.	In der Arbeit verausgabe ich mich stark.
59.	Es widerstrebt mir, wenn ich eine Arbeit abschließen muss, obwohl sie noch verbessert werden könnte.
60.	Meine Gedanken kreisen fast nur um die Arbeit.
61.	Wenn ich irgendwo versagt habe, kann mich das ziemlich mutlos machen.
62.	Wenn mir etwas nicht gelingt, bleibe ich hartnäckig und strengere mich um so mehr an.
63.	Hektik und Aufregung um mich herum lassen mich kalt.
64.	Meine beruflichen Leistungen können sich sehen lassen.
65.	Es dürfte nur wenige glücklichere Menschen geben als ich es bin.
66.	Wenn ich mal Rat und Hilfe brauche, ist immer jemand da.

AVEM © U. Schaarschmidt & A. Fischer, 1996

Danksagung

Danken möchte ich:

Herrn Prof. Dr. Thomas Loew für die Überlassung dieses überaus interessanten Themas und für die Möglichkeit, die Arbeit eigenverantwortlich zu gestalten. Ganz besonderen Dank schulde ich ihm aber auch für entgegengebrachtes Verständnis und teils väterlich gemeinte Ratschläge während vieler schwieriger Phasen und Momente.

Meinen Eltern, Dr. Avdo Kilalic und Dr. Sidika Kilalic, ohne deren Zuwendung und Erziehung ich nicht der Mensch geworden wäre, der ich jetzt bin. Dank der geduldigen Vermittlung ihrer Ideale und Werte, sowie ihrer fortwährenden Unterstützung und menschlichen Wärme wurde aus mir die Person, für die Hindernisse und Probleme im Leben eine kreative Herausforderung darstellen und die Spaß daran entwickelt, diese zu lösen.

Ihre Vorstellung, dass der richtige Weg nicht immer der einfachste ist, ließ mich auch in schwierigen Zeiten nicht aufgeben. Ihre Liebe und ihr Vertrauen haben mich darin bestärkt, auch dann weiterzumachen, wenn alles aussichtslos erschien.

Herrn PD Dr. Karl-Peter Ittner für all die aufmunternden Worte, insbesondere bei schwerem Seegang.